



# Polymorphieuntersuchungen ausgewählter Sulfonamide

Dissertation  
zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades  
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie  
der Universität Essen  
vorgelegt von

Wolfgang Schaap  
aus Straelen am Niederrhein

Essen 2001

---

Referent: Prof. Dr. R. Boese

Korreferent: Prof. Dr. P. Rademacher

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2001

„....every compound has different polymorphic forms  
and the number of forms known for a given compound  
is proportional to the time and energy  
spent in research on that compound"

*Walter C. McCrone, 1963*

## **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1996 bis Dezember 2000 am Institut für Anorganische Chemie der Uni Essen angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. Boese für die Überlassung des Themas und seine stete Diskussionsbereitschaft. Der mir gewährte Freiraum hat mich sowohl in fachlicher Hinsicht als auch darüber hinaus weitergebracht.

Für die Übernahme des Korreferats möchte ich Herrn Prof. Dr. P. Rademacher meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Weiterhin danke ich Herrn Dipl Ing. Dieter Bläser für seine fachliche Unterstützung und Ratschläge bei der Durchführung der Strukturanalysen.

Herrn Dr. Jordi Benet-Buchholz (Bayer AG, Leverkusen) möchte ich meinen herzlichsten Dank für die Durchführung einer Einkristallstrukturanalyse aussprechen, ohne die die Kristallstruktur der Modifikation II des SST nicht möglich gewesen wäre.

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen, Herrn Dr. J.-O. Henck (Bayer AG, Leverkusen) für sein Interesse an dieser Arbeit, seine zahlreichen Ratschläge und Denkanstösse zu danken, die mich auf dem Gebiet der Polymorphie weitergebracht haben.

Der Arbeitsgruppe danke ich für das überaus angenehme Arbeitsklima und auch die Geduld und nicht nur fachliche Unterstützung während dieser Zeit.

Außerdem danke ich allen meinen Freunden, die es auch schwierigen Phasen der Arbeit schafften, daß meine Motivation und mein Humor nicht auf der Strecke blieben.

Meinen Eltern

---

# Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	III
TABELLENVERZEICHNIS.....	VII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VIII
1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG.....	1
2 ALLGEMEINER TEIL.....	4
2.1 ANTIBAKTERIELL WIRKSAME SULFONAMIDE.....	4
2.1.1 Strukturelle Einteilung.....	4
2.1.2 Antibakteriell wirksame Spaltprodukte der Sulfonamide.....	5
2.1.3 Wirkungsmechanismus der Sulfonamide.....	7
2.2 THERMODYNAMISCHE GRUNDLAGEN ZUR POLYMORPHIE.....	9
2.2.1 Bildung polymorpher Modifikationen.....	9
2.2.2 Energie-Temperatur-Diagramme.....	11
2.3 ZWISCHENMOLEKULARE KRÄFTE.....	17
2.3.1 Van-der-Waals-Kräfte.....	17
2.3.2 Die Wasserstoffbrückenbindung.....	18
2.3.3 Nachweismethoden.....	23
2.3.4 Wasserstoffbrückenbindungen und Polymorphie.....	24
2.3.5 Konformationspolymorphie.....	25
2.4 STRATEGIE ZUR AUFFINDUNG POLYMORPHER FORMEN.....	27
2.5 THERMISCHE ANALYSE.....	29
2.6 METHODEN DER RÖNTGENBEUGUNG.....	30
2.7 DIE KRISTALLISATION.....	31
2.7.1 Grundlegende theoretische Betrachtungen.....	31
2.7.2 Kristallisationsverfahren.....	35
3 EXPERIMENTELLER TEIL.....	40
3.1 CSD-RECHERCHE UND THERMODYNAMISCHE DATEN.....	41
3.2 UNTERSUCHTE VERBINDUNGEN.....	44
3.3 ANGEWENDETE METHODEN.....	45
3.4 VERWENDETE LÖSUNGSMITTEL.....	45
4 UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE.....	46
4.1 SULFANILAMID.....	48
4.1.1 Derzeitiger Kenntnisstand.....	48
4.1.2 Herstellung der Modifikationen.....	48
4.1.3 Thermoanalyse.....	49
4.1.4 Pulverdiffraktometrie.....	49
4.1.5 Beschreibung der Kristallstruktur der Modifikationen IV.....	52
4.1.6 Beschreibung der Kristallstruktur des Hydrats II.....	53
4.1.7 Ergebnisse und Diskussion.....	55
4.2 1-SULFANILYL-1-THIOHARNSTOFF.....	59
4.2.1 Derzeitiger Kenntnisstand.....	59
4.2.2 Synthese der Verbindung.....	59
4.2.3 Thermoanalyse.....	60
4.2.4 Pulverdiffraktometrie.....	60
4.2.5 Einkristallstruktur und Diskussion von 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff.....	61
4.3 SULFANILHARNSTOFF.....	65
4.3.1 Derzeitiger Kenntnisstand.....	65
4.3.2 Synthese der Verbindung.....	65
4.3.3 Herstellung der Modifikationen.....	66
4.3.4 Thermoanalyse.....	66
4.3.5 Pulverdiffraktometrie.....	67
4.3.6 Einkristallstruktur von Sulfanilharnstoff-Hydrat.....	68

4.3.7	Ergebnisse und Diskussion.....	70
4.4	SULFAMERAZIN .....	72
4.4.1	Derzeitiger Kenntnisstand .....	72
4.4.2	Herstellung der Modifikationen .....	72
4.4.3	Thermoanalyse .....	72
4.4.4	Pulverdiffraktometrie .....	73
4.4.5	Einkristallstruktur der Modifikationen III .....	75
4.4.6	Einkristallstruktur der Modifikation IV .....	76
4.4.7	Ergebnisse und Diskussion.....	78
4.5	SULFASALAZIN .....	83
4.5.1	Derzeitiger Kenntnisstand .....	83
4.5.2	Herstellung der Modifikationen .....	83
4.5.3	Thermoanalyse .....	84
4.5.4	Pulverdiffraktometrie .....	85
4.5.5	Einkristallstruktur von Sulfasalazin und dem DMF-Solvat .....	86
4.5.6	Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse .....	89
4.6	4-CHLORBENZOLSULFONAMID .....	91
4.6.1	Derzeitiger Kenntnisstand .....	91
4.6.2	Herstellung von Einkristallen .....	91
4.6.3	Thermoanalyse .....	92
4.6.4	Pulverdiffraktometrie .....	93
4.6.5	Einkristallstruktur von 4-Chlorbenzolsulfonamid .....	93
4.6.6	Ergebnisse und Diskussion.....	95
4.7	SUCCINYLSULFATHIAZOL .....	96
4.7.1	Derzeitiger Kenntnisstand .....	96
4.7.2	Herstellung der Modifikationen .....	96
4.7.3	Thermoanalyse .....	97
4.7.4	Pulverdiffraktometrie .....	99
4.7.5	Einkristallstruktur der Modifikation I .....	102
4.7.6	Einkristallstruktur der Modifikation II .....	104
4.7.7	Einkristallstruktur des Methanol-Solvats .....	106
4.7.8	Ergebnisse und Diskussion.....	108
4.8	ANHYDRO-SUCCINYLSULFATHIAZOL .....	115
4.8.1	Derzeitiger Kenntnisstand .....	115
4.8.2	Herstellung der Modifikationen .....	115
4.8.3	Thermoanalyse .....	116
4.8.4	Pulverdiffraktometrie .....	117
4.8.5	Beschreibung der Einkristallstruktur von Anhydro-succinylsulfathiazol .....	118
4.8.6	Einkristallstruktur von Anhydro-succinylsulfathiazol-Monohydrat .....	119
4.8.7	Ergebnisse und Diskussion.....	120
5	ZUSAMMENFASSUNG .....	123
6	ANHANG.....	127
7	LITERATURVERZEICHNIS .....	168

## Abbildungsverzeichnis

2-1: Sulfanilamid.....	4
2-2: Spaltung von Sulfachryosidin durch Azoreduktasen.....	5
2-3: Spaltung von Salazosulfapyridin durch Azoreduktasen .....	6
2-4: Spaltung von Succinylsulfathiazol durch Darmbakterien .....	6
2-5: Bakterieller Folsäurezyklus und die Hemmung durch Sulfonamide .....	8
2-6: Bildungskinetik polymorpher Formen.....	9
2-7: G-Isobaren eines enantiotropen Systems.....	12
2-8: G-Isobaren eines monotropen Systems.....	13
2-9: Potenzialverlauf in Abhängigkeit zum .....	17
2-10: Energieprofil einer symmetrischen Wasserstoff- .....	20
2-11: Energieprofil einer unsymmetrischen Wasserstoffbrücke mit gleichen Akzeptor- und Donoratomen.....	21
2-12: Energieprofil einer symmetrischen Wasserstoffbindung.....	21
2-13: Energieprofil einer unsymmetrischen Wasserstoffbindung.....	22
2-14: $\alpha$ - und $\beta$ -Struktur motive der Oxalsäure .....	24
2-15: Konformationspolymorphie am Beispiel acyclischer Imide. ....	25
2-16: Newman-Projektionen der (-)-synclinalen, (+)-synclinalen und antiperiplanaren Konformtion des <i>n</i> -Butans .....	26
2-17: Freie Energie in Abhängigkeit der Keimbildung.....	32
2-18: Verlauf der Kristallwachstumsgeschwindigkeit <i>V</i> und Keimbildungsbildungsrate <i>J</i> in Abhängigkeit der Temperatur .....	33
2-19: (c,T)-Diagramm für eine Kristallzucht aus Lösung.....	34
2-20: Konzentrationsverlauf in Abhängigkeit der Temperatur bei der Kühlungskristallisation.....	35
2-21: Schematischer Verlauf der Temperaturführung zur Kristallzüchtung aus Lösung ohne Impfkristalle. ....	36
2-22: Verdampfungskristallisation in einer temperierbaren Kammer.....	37
2-23: Diffusionskristallisation mit Membran .....	38
2-24: Diffusionskristallisation ohne Membran .....	38
2-25: Kristallisation durch Diffusion eines Lösungsmittels durch die Gasphase .....	39
3-1: In dieser Arbeit untersuchte Verbindungen .....	44
4-1: Struturmotive, der in dieser Arbeit untersuchten Sulfonamide .....	46



4-2: Struktur motive, der in dieser Arbeit untersuchten Sulfonamide .....	47
4-3: Sulfanilamid.....	48
4-4: Vergleich der Handelsware mit den berechneten Diffraktogrammen .....	50
4-5: Vergleich der Kristallform I mit dem getrockneten Hydrat H II.....	50
4-6: Vergleich der berechneten Diffraktogramme aller vier bekannten Modifikationen des Sulfanilamids .....	51
4-7: Bandstruktur der Modifikation IV(A-Moleküle);.....	52
4-8: Sulfanilamid, Modifikation IV; Blick entlang [001] .....	53
4-9: Kristallpackung des Sulfanilamid-Hydrat II .....	53
4-10: Kristallpackung des Sulfanilamid-Hydrat II .....	54
4-11: E/T-Diagramm der polymorphen Formen des Sulfanilamids.....	56
4-12: 1Sulfanilyl-1-thioharnstoff .....	59
4-13: Umsetzung von Sulfanilamid mit Kaliumthioharnstoff zu Verbindung 2.....	59
4-14: DSC-Kurve von 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff.....	60
4-15: Vergleich des exp. mit dem ber. Diffraktogramm des 1Sulfanilyl-1-thioharnstoff.....	61
4-16: Kristallpackung des 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoffs,.....	62
4-17: Bandstrukturen der Harnstoff- Thioharnstoff- und Selenharnstoffverbindungen .....	63
4-18: Sulfanilharnstoff .....	65
4-19: Reaktionsgleichung der Sulfanilharnstoffsynthese.....	65
4-20: Vergleich der DSC-Kurven des Monohydrats und der getemperten Probe .....	66
4-21: Vergleich der beiden Kristallformen des Sulfanilharnstoffs .....	67
4-22: Kristallpackung des Sulfanilharnstoff, .....	68
4-23: Sulfanilharnstoff-Hydrat, Blickrichtung entlang der [001]-Achse .....	69
4-24: Newman-Projektion der Carbamid-Seitenkette;.....	71
4-25: Sulfamerazin .....	72
4-26: Vergleich des ber. Pulverdiffraktogramms mit dem exp. des Sulfamerazins.....	73
4-27: Berechnete Pulverdiffraktogramme der Modifikationen I – IV von Sulfamerazin .....	74
4-28: Kristallpackung der Mod. III, Blickrichtung ungefähr entlang der [001]-Achse .....	75
4-29: Kristallpackung von Modifikation IV,.....	76
4-30: Kristallpackung der Mod. IV, Blickrichtung entlang der [010]-Achse .....	77
4-31: Modifikation I oben; Modifikation III rechts im Bild .....	79
4-32: E/T-Diagramm der Kristallformen I, II und III des Sulfamerazins .....	82
4-33: Sulfasalazin.....	83
4-34: DSC-Kurve des Sulfasalazins .....	84

4-35: Vergleich des berechneten und exp. gemessenen Diffraktogramms von Sulfasalazin...	85
4-36: Berechnetes Pulverdiffraktogramm des DMF-H <sub>2</sub> O-Solvates .....	85
4-37: Kristallpackung von Sulfasalazin, Blickrichtung entlang der [010]-Achse .....	86
4-38: Kristallpackung von Sulfasalazin. ....	87
4-39: Zum Vergleich wird hier die Kristallpackung des DMF-Solvats .....	87
4-40: 4-Chlorbenzolsulfonamid .....	91
4-41: DSC-Kurve von 4-Chlorbenzolsulfonamid .....	92
4-42: Pulverdiffraktogramm von 4-Chlorbenzolsulfonamid.....	93
4-43: Zweidimensionales Netzwerk aus N–H·····O– Brücken .....	94
4-44: Ausschnitt aus der Kristallpackung von p-Chlorbenzolsulfonamid .....	94
4-45: Succinylsulfathiazol.....	96
4-46: DSC-Kurven der Kristallformen I, II und III des SST .....	98
4-47: Vergleich der Handelsware mit den Hydratformen des SST.....	99
4-48: Berechnete Pulverdiffraktogramme der Solvate des SST.....	100
4-49: Pulverdiffraktogramme der polymorphen Formen I, II, III und VI.....	101
4-50: Ausschnitt aus der Kristallpackung der Modifikation I.....	102
4-51: Ausschnitt aus der Kristallpackung von SST (Modifikation I) .....	103
4-52: Ausschnitt der Kristallpackung SST (Modifikation II) entlang [010].....	104
4-53: Ausschnitt aus der Kristallpackung des SST (Modifikation II) entlang [100] .....	105
4-54: Ausschnitt aus Kristallpackung des Methanol-Solvats des SST .....	106
4-55: Anhydro-Succinylsulfathiazol .....	115
4-56: Vergleich der DSC-Kurven der Kristallformen vom Anhydro-Succinylsulfathiazol ..	116
4-57: Pulverdiffraktogramme der 2 Kristallformen des Anhydro-Succinylsulfathiazol.....	117
4-58: Packungsausschnitt aus Anhydro-Succinylsulfathiazol.....	118
4-59: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4-58-Hydrat, Blickrichtung entlang [010] ....	119
6-1: Kristallpackung der Modifikation I des Sulfanilamids.....	154
6-2: Kristallpackung der Modifikation II des Sulfanilamids .....	155
6-3: Kristallpackung der Modifikation III des Sulfanilamids .....	156
6-4: Kristallpackung des Butanol-Solvats des Succinylsulfathiazol.....	158
6-5: Blick entlang der [110]-Achse; und: Blick entlang der [010]-Achse des SST Pentanol	159
6-6: Blick entlang der [100]-Achse des SST Dioxan-Solvats.....	160
6-7: Blick entlang der [010]-Achse des Sulfamerazins (Modifikation I).....	162
6-8: Blick entlang der [100]-Achse des Sulfamerazins (Modifikation II) .....	163
6-9: Blick entlang der [100]-Achse des Sulfasalazin DMF-Solvats .....	164



## Tabellenverzeichnis

3-1: Übersichtstabelle der thermodynamischen Daten bereits untersuchter Sulfonamide.....	42
4-1: Zelldaten und energetische Daten aller Kristallformen des Sulfanilamids.....	55
4-2: Motive und Brückenbindungslängen von Sulfanilamid .....	57
4-3: Zelldaten und energetische Daten von 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff .....	62
4-4: Motive und Brückenbindungslängen von Sulfanilthioharnstoff.....	63
4-5: Übersicht der intermolekularen Abstände im Sulfanilharnstoff-Hydrat.....	69
4-6: Zelldaten und energetische Daten von Sulfanilharnstoff.....	70
4-7: Intermolekulare Wechselwirkungen der beiden gebildeten Dimere der Modifikation IV.....	76
4-8: Zelldaten und energetische Daten von Sulfamerazin .....	78
4-9: Übersicht der Hauptmotive in allen vier Modifikationen des Sulfamerazins.....	80
4-10: Torsionswinkel [°] der Modifikationen I – IV von Sulfamerazin .....	81
4-11: Zelldaten und energetische Daten von Sulfasalazin .....	89
4-12: Vergleich der intermolekularen Kontakte der Hauptmotive .....	90
4-13: Zelldaten von 4-Chlorbenzolsulfonamid .....	95
4-14: Intermolekulare Abstände Ketten in den beiden Molekülen .....	102
4-15: Intermolekulare Wechselwirkungen des Dimers der beiden Moleküle.....	103
4-16: Intermolekulare Wechselwirkungen der Modifikation II .....	104
4-17: Intermolekulare Abstände in den beiden Dimeren des Methanol-Solvats .....	106
4-18: Zelldaten und thermodynamische Daten von Succinylsulfathiazol.....	108
4-19: Struktur motive der Modifikationen I, II und des Hydrats des Succinylsulfathiazols...	109
4-20: Übersicht der wichtigen Torsionswinkel aller Kristallformen des Succinylsulfathiazols.....	110
4-21: Struktur motive der Solvate des Succinylsulfathiazols.....	113
4-22: Intermolekulare Wechselwirkungen wasserfreien Kristallform .....	118
4-23: Intermolekulare Kontakte des Hydrats .....	120
4-24: Zelldaten und energetische Daten von Anhydro-succinylsulfathiazol .....	121
5-1: Zusammenstellung von bisher bekannten und im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen Modifikationen der untersuchten Sulfonamide.....	123

## Abkürzungsverzeichnis

ber.	berechnet
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	zirka
DSC	Differential Scanning Calorimetry
DTA	Differential Thermal Analysis
exp.	experimentell
$E_A$	Aktivierungsenergie
E/T	Energie/Temperatur
$G_0$	molare Freie Energie des gelösten Stoffes [kJ/Mol]
$G_I$	Gleichgewichtskurve der Freien Energie der Modifikation I
$G_{II}$	Gleichgewichtskurve der Freien Energie der Modifikation II
$G_{liq}$	Gleichgewichtskurve der Freien Energie der Schmelze
$H_{liq}$	Gleichgewichtskurve der Enthalpie der Schmelze [kJ/Mol]
$H_I$	Gleichgewichtskurve der Enthalpie der Modifikation I
$H_{II}$	Gleichgewichtskurve der Enthalpie der Modifikation II
$\Delta H_f$	Schmelzenthalpie der Modifikation
$\Delta H_{t,II/I}$	Umwandlungsenthalpie der enantiotropen Kristallformen I und II
K	Kelvin
NADPH	Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (reduzierte Form)
$NADP^+$	Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (oxidierte Form)
N-H <sub>Anil.</sub>	Wasserstoff am Anilinstickstoff
O <sub>Sulfo</sub>	Sauerstoffatom der Sulfonsäuregruppe
TM	Thermomikroskopie
$T_{p\ II/I}$	Umwandlungstemperatur der zueinander enantiotropen Modifikationen
$T_I$	Schmelztemperatur der Modifikation I
$T_{II}$	Schmelztemperatur der Modifikation II
$T_t$	tatsächliche Umwandlungstemperatur [K]
$T_f$	Schmelztemperatur [K]
$Tu_{I,IV}$	Umwandlungstemperatur der Modifikationen I und IV
$\rho$ [g/cm <sup>3</sup> ]	Dichte
St.	Stabilität (in alphabetischer Reihenfolge > steigende Stabilität)

## • Einleitung und Aufgabenstellung

Der Begriff der Polymorphie wurde von Mitscherlich bereits 1821 bei der Entdeckung zweier unterschiedlicher Kristallformen des Natriumphosphats eingeführt. Verbindungen, die in mehr als einer Kristallform (Modifikation) auskristallisieren, werden als Polymorphe bezeichnet. Dieses Phänomen wird bei den Elementen Allotropie genannt.

Wenn bei der Kristallisation Lösungsmittelmoleküle in den Kristall eingebaut werden, spricht man von Pseudopolymorphie. Es entstehen hierbei Kristallsolvate bzw. im Fall des Lösungsmittels Wasser, Hydrate. Neben diesen Kristallformen kann die Verbindung auch als amorpher Festkörper stabil vorliegen.

Werden die physikalisch-chemischen Eigenschaften betrachtet, so sind die Modifikationen einer Verbindung zwar chemisch identisch, sind also im flüssigen und gasförmigen Zustand nicht zu unterscheiden, besitzen im Festkörper aber sehr wohl unterschiedliche physikalische Eigenschaften. Dies zeigt sich unter anderem in unterschiedlichen Dichten, Schmelzpunkten, Löslichkeiten und Bioverfügbarkeiten, aber auch besonders in unterschiedlichen Röntgendiffraktogrammen und Schwingungsspektren. Die Unterschiede in den physikalischen Eigenschaften der Modifikationen verdeutlichen die Wichtigkeit von Polymorphieuntersuchungen, insbesondere auf dem Gebiet der pharmazeutischen Wirkstoffe. Ist die Bioverfügbarkeit sehr unterschiedlich, geht es um die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit eines Medikamentes und damit um Erfolg oder Mißerfolg auf dem Markt. Daher ist auch das Wissen um polymorphe oder pseudopolymorphe Formen von Verbindungen, das aus der Anwendung physikalischer Analysemethoden stammt, für die Überwachung des Produktionsprozesses und die Identitäts- und Qualitätskontrolle sehr wichtig. Es kann hier aufgrund abweichender physikalischer Daten zu Fehlinterpretationen kommen.

Das Wissen, das sich aus solchen Polymorphiestudien ergibt, ist nicht nur für die Produktion, sondern auch für den Patentschutz äußerst wichtig. Da es der Gesetzgeber seit einigen Jahren ermöglicht, auch einzelne Modifikationen einer Wirksubstanz zu patentieren, wird dies auch durch die Industrie stark genutzt.

Hier geht es in erster Linie um einen Interessenkonflikt. Zum einen wollen, insbesondere Generika-Hersteller, nach Ablauf des ursprünglichen Patents einer Wirksubstanz ein entsprechendes Präparat meist preiswerter auf den Markt bringen bzw. eine bis dato nicht geschützte neue Kristallform für sich beanspruchen. Zum anderen möchten die ursprünglichen Patentinhaber durch die Anmeldung möglichst aller möglichen Kristallformen den

Patenschutz ihres Medikamentes absichern, um damit einen umfassenden Patenschutz zu erreichen und ihre wirtschaftliche Basis zu halten ("...A successfull challenge from a generic drug producer could habe dramatic effect on Glaxo's revenues und profits.....It has been relying on profits from the ulcer treatment to fund a heavy research and development programme into new drugs." und weiter "... Glaxo argues that this patent covers forms of ranitidine which it has never manufactured or marketed...." [Financial Times, 9. April 1991]). Als bekanntester Fall sei hier der Patentstreit der Firmen Glaxo Wellcome und des Generika-Herstellers Genpharm Pharmaceuticals erwähnt.

Der Anlaß zu diesem Patentstreit war die Absicht des Generika-Herstellers nach Ablauf des ursprünglichen Patents von Glaxo Wellcome, ein Präparat mit dem Wirkstoff Ranitidin-Hydrochlorid auf den Markt zu bringen. Im Laufe der Zeit haben weitere Generika-Hersteller die Gerichte bemüht, um sich Anteile am Umsatz dieses Pharmazeutikums zu erkämpfen.

"...the ruling was made in favour of Novopharm, the Canadian drugs company, by a North Carolina court on Friday. It allowas Novopharm to start retailing a generic version of zantac...." und weiter "... Glaxo Wellcome believes it has a valid case against Novopharm and has strong grounds for appeal to the US Court of Appeals...." [Financial Times, 8. Juli 1996]. Aus diesem Beispiel wird deutlich, wie wichtig es ist, altbewährte Arzneistoffe, die bereits seit mehreren Jahren oder Jahrzehnten im Handel sind, einer systematischen Polymorphieuntersuchung zu unterwerfen.

Zu den Stoffklassen, die eine starke Tendenz haben polymorphe Formen auszubilden, zählen unter anderem Barbiturate, Purinderivate, Steroide und die Sulfonamide. Aufgrund zunehmender Resistenz der Bakterien gegen Antibiotika rücken die Sulfonamide in der letzten Zeit wieder stärker in den Mittelpunkt der Forschung.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine Reihe von pharmakologisch wirksamen Sulfonamiden untersucht werden. Diese Stoffklasse wurde deswegen gewählt, weil sie wieder auf breiteres Interesse stößt, aber auch weil sie aufgrund ihrer Vielzahl von Akzeptoren und Donatoren zu häufigem Auftreten polymorpher Modifikationen neigt. Hier wurde z.B. auf widersprüchliche Schmelzpunktangaben in der Literatur geachtet, die ein Indiz für Polymorphie sind. Es sind zwar bereits auf dem Gebiet gängiger Sulfonamide Polymorphiestudien von Burger, Grießer und Ramberger, insbesondere im Hinblick auf physikalische und chemische Eigenschaften gemacht worden.<sup>[1]</sup> Jedoch liegen von den meisten Modifikationen keine Einkristallstrukturen vor. Daraus ergibt sich die Frage nach den strukturellen Unterschieden und eventuellen Struktur-Eigenschaftsbeziehungen. Es eröffnet sich außerdem die Möglichkeit, weitere

Modifikationen herzustellen und damit mehr Informationen über das polymorphe Verhalten dieser Stoffklasse zu erhalten.

Um einen weiteren Beitrag zur Aufklärung dieser Fragen zu leisten, ergeben sich folgende Aufgabenstellungen:

- Versuch der Herstellung von Einkristallen bereits bekannter aber noch nicht röntgenkristallographisch untersuchter Modifikationen
- Im Hinblick auf die starke Tendenz der Sulfonamide, polymorphe Formen auszubilden, soll versucht werden, durch Variation der Kristallisationsbedingungen neue Modifikationen zu gewinnen und diese strukturell zu charakterisieren
- Außerdem soll untersucht werden, ob aus den strukturellen Daten Rückschlüsse auf die makroskopischen Eigenschaften gezogen werden können



## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Antibakteriell wirksame Sulfonamide

Die antibakterielle Aktivität des Sulfachrysoidins (Prontosil), eines Azofarbstoffes, wurde von G. Domagk im Jahre 1932 entdeckt. Domagk war ein junger deutscher Arzt, der zu dieser Zeit bei der Firma Bayer nach antibakteriellen chemischen Substanzen suchte und 1939 für seine Entdeckung den Nobelpreis erhielt.

#### 2.1.1 Strukturelle Einteilung

Der Grundkörper der Sulfonamide ist das Sulfanilamid (Abbildung 2-1):

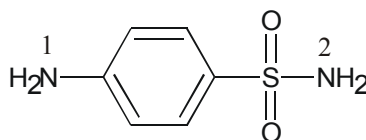


Abbildung 2-1: Sulfanilamid

Durch Derivatisierung des Sulfanilamids lassen sich Sulfonamide mit unterschiedlichsten physikalisch-chemischen sowie pharmakokinetischen Eigenschaften herstellen.

Es werden zwei Prinzipien verfolgt:

- Die Derivatisierung an N(1) führt zu Verbindungen, die als schwerlösliche Prodrugs (Arzneimittelvorstufen) bei bakteriellen Darmerkrankungen eingesetzt werden können (siehe Kap. 2.1.2) und/oder
- Derivatisierung an N(2) führt zu Sulfanilamido-Verbindungen mit unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften und antibakterieller Wirkung.<sup>[2]</sup>

Die antibakteriellen Sulfanilamid-Derivate lassen sich entsprechend ihrer Strukturen in drei Wirkstoffklassen einteilen:

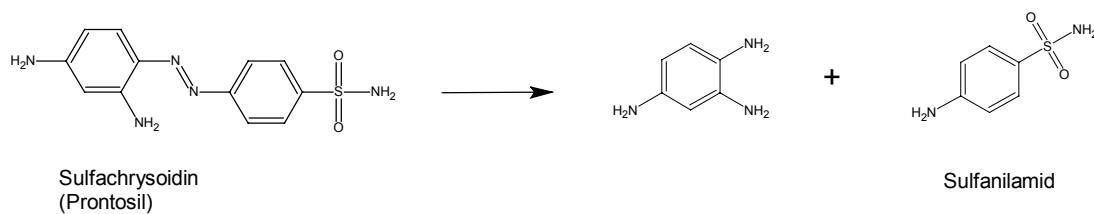
- Sulfanilamid-Derivate mit nicht-cyclischen Strukturkomponenten z.B. Harnstoff-, Thioharnstoff- und Guanidin-Derivate
- Sulfanilamid-Derivate mit Fünfring-Heterocyclen, wie z.B. Oxazol-, Isoxazol- und Thiazol-Derivate

- Sulfanilamid-Derivate mit Sechsring-Heterocyclen wie z.B. Pyridin-, Pyrimidin-, Pyridazin- und Pyrazin-Derivate

Es hat sich gezeigt, daß vor allem bei den Azofarbstoffen (Wirkstoffklasse der Sechsring-Heterocyclen), den ersten bekannten Antibiotika, nicht der Farbstoff selbst, sondern ein Spaltprodukt die antibakteriell wirksame Komponente ist.

### 2.1.2 Antibakteriell wirksame Spaltprodukte der Sulfonamide

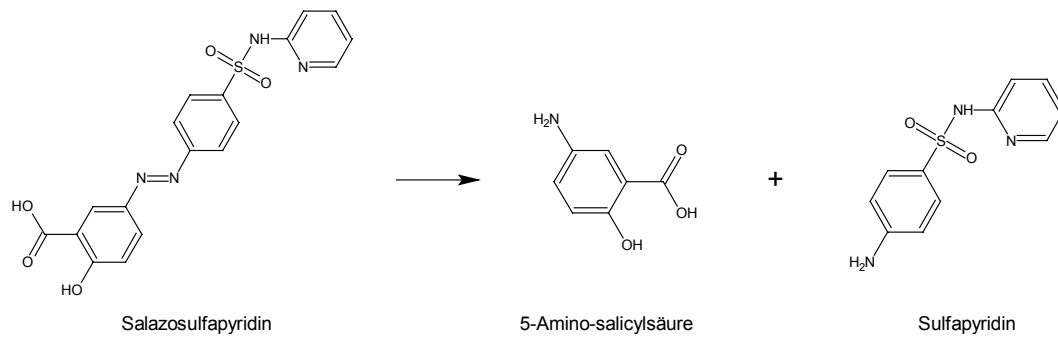
Der Azofarbstoff wird durch Azoreduktasen der Darmbakterien gespalten.



**Abbildung 2-2:** Spaltung von Sulfachryosidin durch Azoreduktasen<sup>[2]</sup>

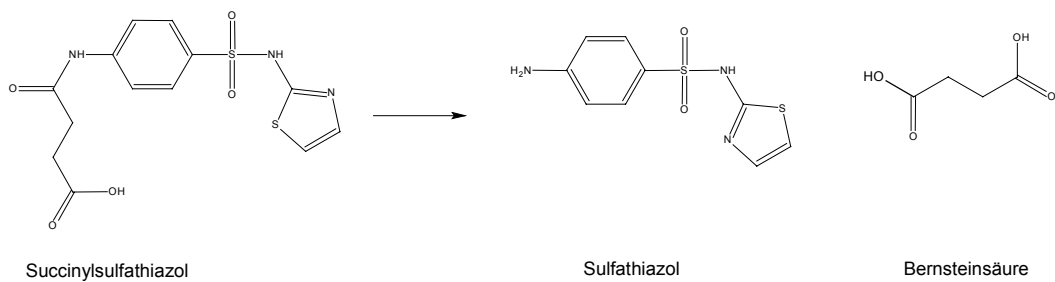
Aber nicht nur das Prontosil, das als wirksame Komponente das Sulfanilamid freisetzt, sondern auch das heute noch gebräuchliche Salazosulfapyridin unterliegt diesem Prozess. Hier wird ebenfalls ein Sulfanilamid-Derivat (Sulfapyridin) freigesetzt. Als wirksame Komponente für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wurde hier jedoch das Spaltprodukt 5-Aminosalicylsäure identifiziert.<sup>[2]</sup>

Der direkte Einsatz der Spaltprodukte wäre zwar denkbar, ist aber aufgrund der unterschiedlichen Absorbtionsorte und Wirkorte nicht immer gewünscht.



**Abbildung 2-3:** Spaltung von Salazosulfapyridin durch Azoreduktasen<sup>[2]</sup>

Nicht nur Azofarbstoffe, sondern auch andere N(1)-derivatisierte Sulfanilamido-Verbindungen, z.B. das Succinylsulfathiazol, haben Prodrug-Charakter und werden aus diesem Grund für bakterielle Darmerkrankungen eingesetzt. Beim Succinylsulfathiazol wird, ebenfalls durch Darmbakterien, der Succinylrest abgespalten und das Sulfathiazol als wirksame Komponente freigegeben.



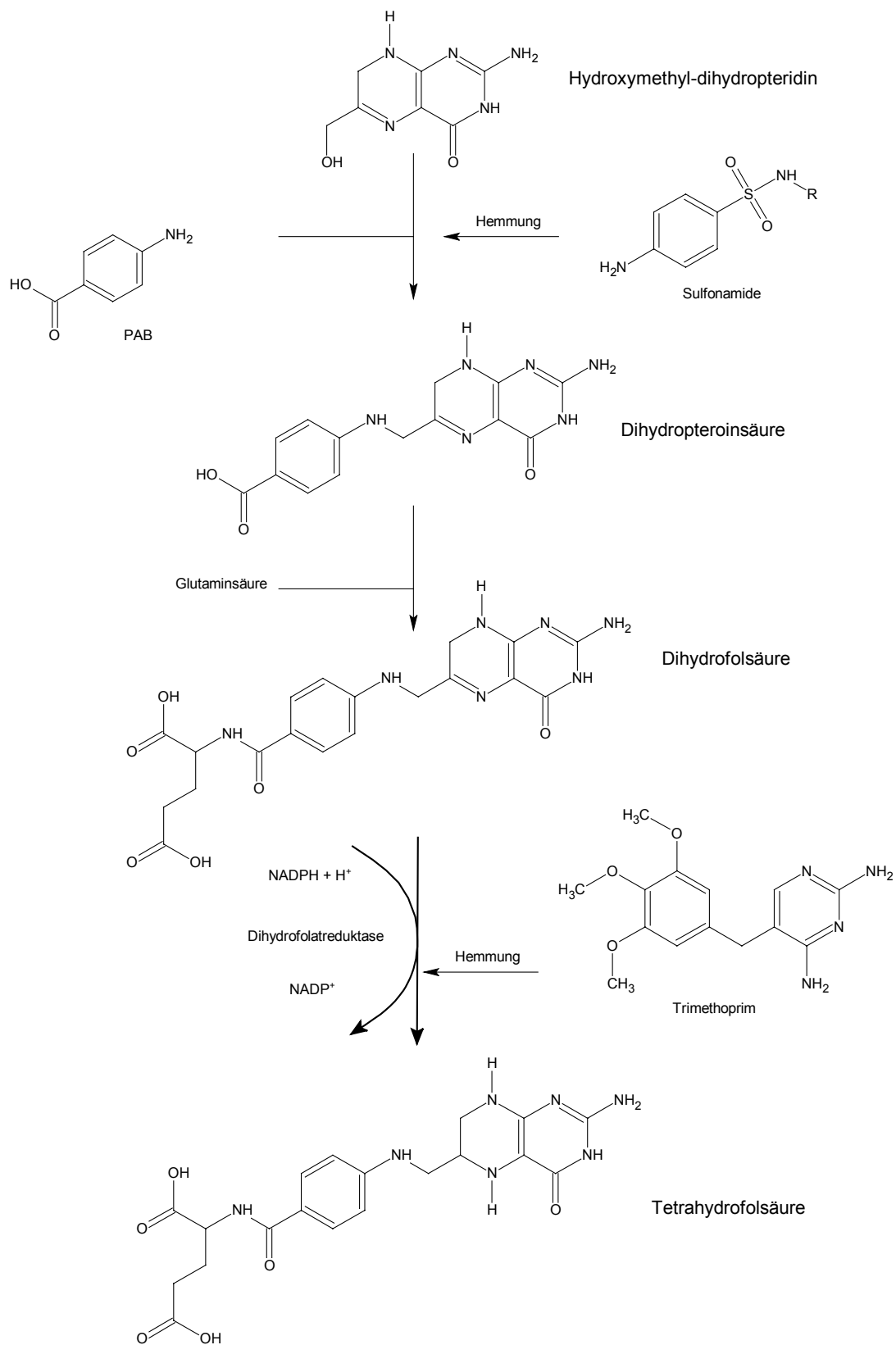
**Abbildung 2-4:** Spaltung von Succinylsulfathiazol durch Darmbakterien<sup>[2]</sup>

### 2.1.3 Wirkungsmechanismus der Sulfonamide

Um einerseits die Resistenzbildung gegenüber den Sulfonamiden einzuschränken und andererseits die bakterielle Wirksamkeit eines Medikamentes zu erhöhen, werden heute meist Kombinationspräparate verabreicht. Diese bestehen aus einem Sulfonamid und Trimethoprim. Die Sulfonamide bzw. auch das in Kombinationspräparaten verwendete Trimethoprim wirken der Bildung von Desoxythymidylat als DNA-Synthesebaustein entgegen, das Bakterien zur Fortpflanzung benötigen. Das für die Synthese erforderliche reaktive Methylentetrahydrofolat wird durch die bakterielle Folsäure-Synthese bereitgestellt.<sup>[3]</sup> Diese wird durch Kombinationspräparate an zwei Stellen im Zyklus gehemmt.

Die Wirkung der Sulfonamide beruht darauf, daß sie Antagonisten der PAB (p-Aminobenzoessäure) darstellen, die bei der bakteriellen Folsäure-Synthese mit Hydroxymethyldihydropteridin zur Dihydropterinsäure verknüpft wird. Dies kommt dadurch zustande, daß die Sulfonamide eine ähnliche Struktur aufweisen, wie die p-Aminobenzoessäure und somit als kompetitiver Hemmer auftreten.

Das Trimethoprim greift ebenfalls, aber an anderer Stelle, in den Mechanismus der bakteriellen Folsäure-Synthese ein (hierzu siehe Seite 8, Abbildung 2-5).



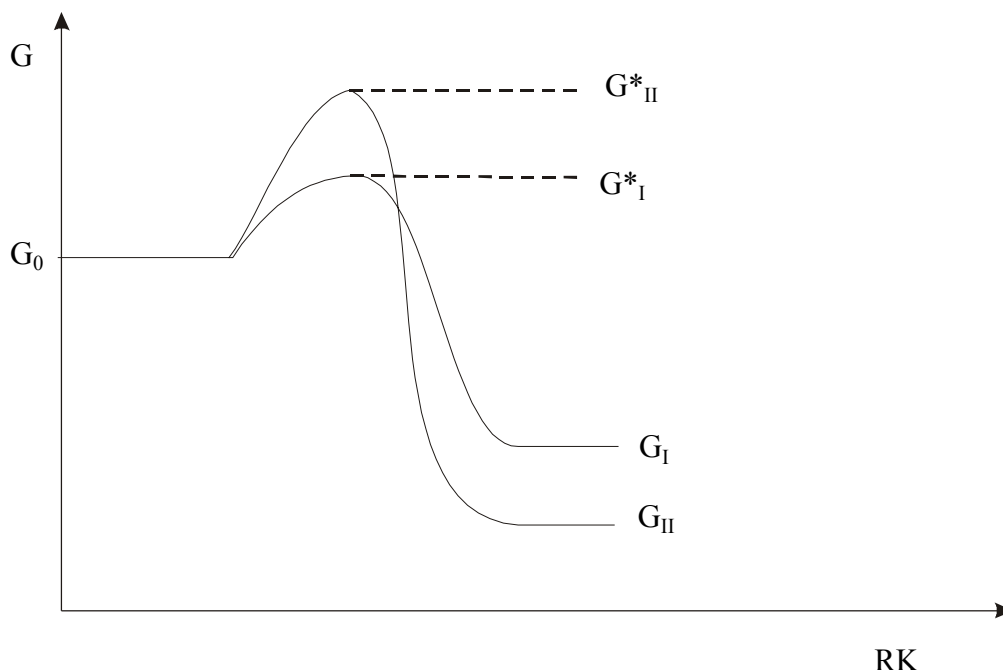
**Abbildung 2-5:** Bakterieller Folsäurezyklus und die Hemmung durch Sulfonamide und Trimethoprim<sup>[2]</sup>

## 2.2 Thermodynamische Grundlagen zur Polymorphie

### 2.2.1 Bildung polymorpher Modifikationen

Bei der Bildung und Umwandlung polymorpher Formen spielen sowohl die Thermodynamik als auch die Kinetik eine große Rolle. Wie auch in späteren Kapiteln noch näher beschrieben wird, zeigt die Thermodynamik, daß die Freie Energie eines Systems bei der Kristallisation insgesamt abnehmen muß. Für ein gegebenes System heißt das, daß im allgemeinen die Modifikation entsteht, bei deren Bildung die meiste Energie frei wird. In anderen Worten, die Modifikation mit der größten negativen Freien Gitterenergie entsteht. Bei einem polymorphen System können mehrere Strukturen mit ähnlichen Gitterenergien gebildet werden. Damit es zur Kristallisation kommt, muß zunächst die Sättigungskonzentration überschritten werden. Dieser Übersättigung weicht das System durch Kristallisation aus (Details siehe 2.7.2.1).

Aufgrund kinetischer Faktoren bilden sich einige Modifikationen schneller als andere. Für eine Diskussion dieser kinetischen Faktoren wird zunächst die Energie (Freie Energie  $G_0$ ) gegen die Reaktionskoordinate aufgetragen.



**Abbildung 2-6:** Bildungskinetik polymorpher Formen.<sup>[4]</sup> Die Form I kann aufgrund der geringeren  $E_A$  schneller gebildet werden, ist jedoch die thermodynamisch weniger stabile Form.

Hier ist  $G_0$  die molare Freie Energie des gelösten Stoffes in einer übersättigten Lösung, der je nach Reaktionsweg in der Form I oder II kristallisieren kann. Dies hängt vom Übergangszustand und der Aktivierungsenergie  $E_A$  ab.

Die Form mit der geringeren  $E_A$  hat die höhere Bildungsgeschwindigkeit und wird demzufolge bevorzugt gebildet. Die Umwandlung in eine thermodynamisch stabilere Form kann später erfolgen. Die Höhe der Aktivierungsenergiebarriere hängt von der Größe (Verhältnis von der Oberfläche zu Volumen der neuen Phase) des Kristallkeims ab.<sup>[4]</sup>

Hierzu wurde von Volmer 1939 die heute noch gültige kinetische Theorie der Keimbildung entwickelt.<sup>[5]</sup> In dieser Theorie wird der Begriff der kritischen Größe genannt, über die ein Keim verfügen muß, um durch Wachstum weiter stabilisiert zu werden. Hier gilt: Je höher die Übersättigung um so geringer ist diese Größe. Details zur Keimbildung werden in 2.7.1 beschrieben.

Die Übersättigung bezüglich der Form I ist durch die Differenz  $G_0 - G_I$  gegeben und damit niedriger als  $G_0 - G_{II}$ .<sup>[4]</sup> Auch die kritische Größe für I ist niedriger als für II. Daraus folgt, daß auch die  $E_A$  für die Keimbildung der Modifikation I kleiner ist und die Kristallform I bevorzugt gebildet wird.

---

### 2.2.2 Energie-Temperatur-Diagramme

Zur übersichtlichen Darstellung thermodynamischer Daten aller Modifikationen einer Substanz werden diese in einem Energie-Temperatur-Diagramm in Beziehung gesetzt. Diese Diagramme wurden bereits 1951 von Buerger eingeführt.<sup>[6]</sup> Die genaue Herleitung der Theorie der Diagramme wurde in der Literatur von Burger und Ramberger beschrieben.<sup>[7], [1]</sup> Um die relative Stabilität zweier polymorpher Modifikationen zu kennen, muß man deren Abhängigkeit von der Freien Energie betrachten. Die stabilere Modifikation hat die niedrigere Freie Energie.

Die Grundlage für die Konstruktion eines  $E/T$ -Diagramms liegt in der graphischen Lösung der Gibbs-Helmholtz-Gleichung:

$$G = H - TS \quad (2.2-1)$$

die die Freie Energie eines Stoffes angibt.

Hierbei kann die Temperaturabhängigkeit von  $G$  und  $H$ , um eine mögliche Beziehung zwischen den beiden polymorphen Modifikationen und der Schmelze zu erkennen, aufgetragen werden.

Am absoluten Nullpunkt verschwindet der Entropieterm, so daß gilt:

$$G = H \quad (2.2-2)$$

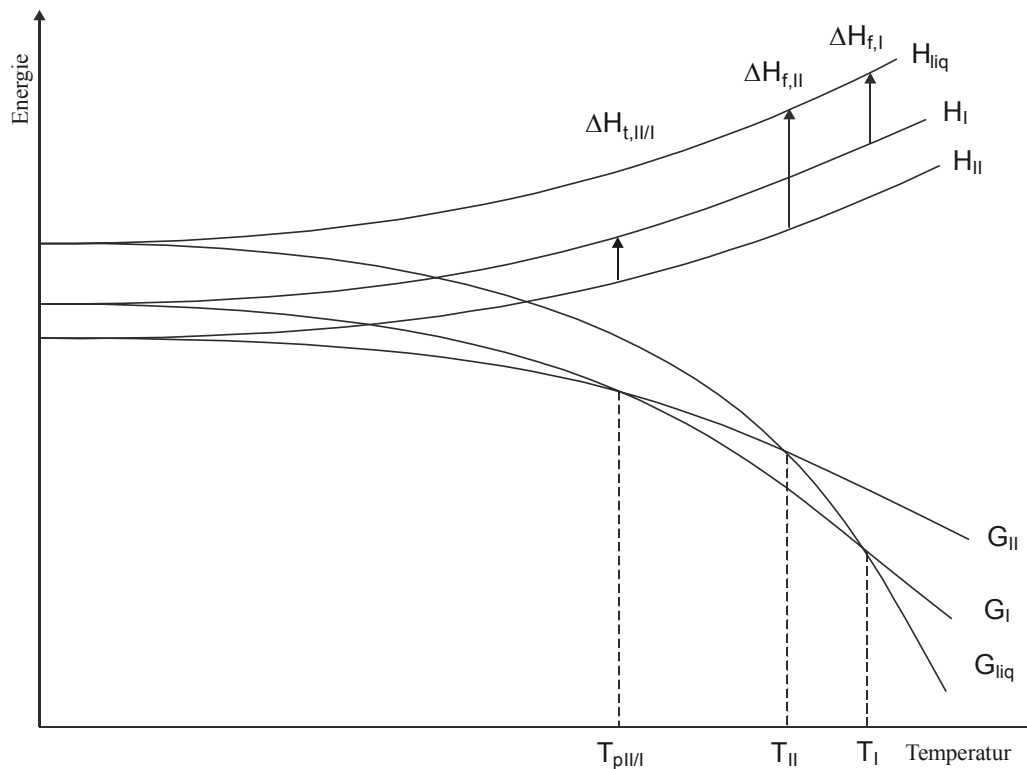
Hier ist die Enthalpie eines Stoffes gleich der Gibbs-Energie. Daraus folgt, daß am absoluten Nullpunkt die stabilste Kristallform die niedrigste Energie besitzt.

Da die Freie Energie als Funktion der Temperatur auch vom Entropieterm beeinflusst wird, wird auch der Verlauf der  $G$ -Isobaren für die beiden polymorphen Modifikationen verschieden sein.

Im Falle der Enantiotropie (reversible Phasenumwandlung) (Abbildung 2-7, Seite 12) schneiden sich die Kurven am thermodynamischen Übergangspunkt  $T_{pII/I}$ , der unterhalb der Schmelzpunkte der beiden polymorphen Formen liegt. In diesem Fall findet eine Umwandlung von Mod. II nach Mod. I statt. Für diesen Phasenübergang wird ein Energieaufwand von  $\Delta H_{t,II/I}$  benötigt, der sich bei thermoanalytischen Messungen (DSC) in der Aufheizphase durch einen endothermen Übergang und in der Abkühlphase exotherm zeigt. Es handelt sich hier also um eine enantiotrope Umwandlung.

---





**Abbildung 2-7:** G-Isobaren eines enantiotropen Systems

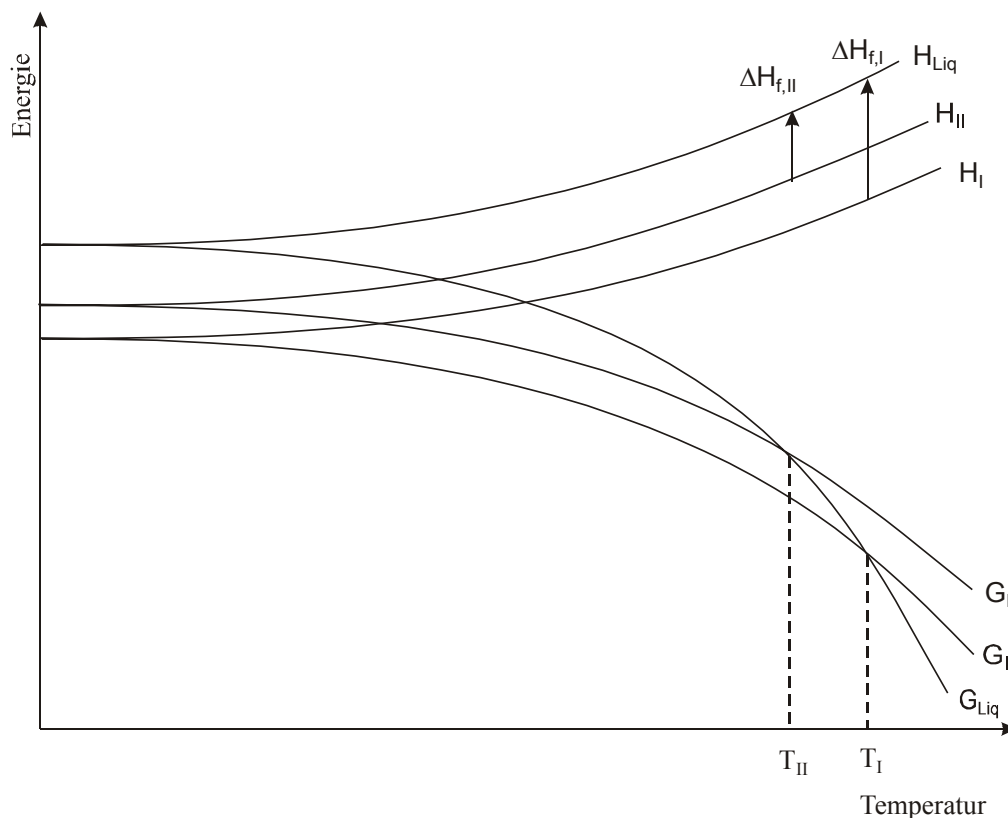
$H_{liq}$  : Gleichgewichtskurve der Enthalpie der Schmelze  
 $H_I$  : Gleichgewichtskurve der Enthalpie der Modifikation I  
 $H_{II}$  : Gleichgewichtskurve der Enthalpie der Modifikation II  
 $\Delta H_{f,I}$  : Schmelzenthalpie der Modifikation I  
 $\Delta H_{f,II}$  : Schmelzenthalpie der Modifikation I  
 $\Delta H_{t,II/I}$  : Umwandlungsenthalpie der enantiotropen Kristallformen I und II

$G_I$  : Gleichgewichtskurve der Freien Energie der Modifikation I  
 $G_{II}$  : Gleichgewichtskurve der Freien Energie der Modifikation II  
 $G_{liq}$  : Gleichgewichtskurve der Freien Energie der Schmelze

$T_{p\ II/I}$  : Umwandlungstemperatur der zueinander enantiotropen Modifikationen  
 $T_I$  : Schmelztemperatur der Modifikation I  
 $T_{II}$  : Schmelztemperatur der Modifikation II

Im monotropen Fall (nicht reversible Umwandlung) (Abbildung 2-8) schneiden sich die  $G$ -Isobaren nicht unterhalb der Schmelzpunkte der beiden Modifikationen und somit kann auch keine reversible Umwandlung stattfinden.

Im Falle, daß es sich bei der zu untersuchenden Substanz um eine metastabile (energiereichere) Kristallform handelt, kann es sehr wohl zu einer Umwandlung in die stabile Kristallform kommen. Dies zeigt sich durch einen exothermen Umwandlungspeak im DSC-Diagramm. Es handelt sich um eine irreversible Umwandlung.



**Abbildung 2-8:**  $G$ -Isobaren eines monotropen Systems

Aus diesen thermodynamischen Beziehungen, die in den  $E/T$ -Diagrammen dargestellt werden, wird deutlich, wie die Kristallisationsbedingungen gewählt werden müssen, um die gewünschte polymorphe Modifikation, unter Ausschluss der unerwünschten Form, zu erhalten.

Insbesondere wird auch deutlich, unter welchen Bedingungen es zur gleichzeitigen Kristallisation polymorpher Kristallformen kommen kann. Es können sich nur am thermodynamischen Übergangspunkt beide Modifikationen bilden, da sie dort dieselbe Stabilität besitzen und als Gleichgewichtsmischung koexistieren können. Darüber hinaus müssten hier ähnliche Aktivierungsenergien vorliegen. Daraus folgt, daß ähnliche

Löslichkeiten und Auflösungsgeschwindigkeiten die gleichzeitige Kristallisation von verschiedenen Modifikationen begünstigen.<sup>[4]</sup> Bei gleichzeitig auftretenden polymorphen Modifikationen kann dies zur Umwandlung der metastabilen in die stabile Kristallform führen. Unter anderen Bedingungen würde die Kristallisation immer zur nächsten stabileren Form führen.

Es sind eine Reihe von Beispielen gleichzeitig auftretender Polymorphie aus der Literatur bekannt, die unter anderem in einem Artikel von Bernstein, Davey und Henck eingehend besprochen werden.<sup>[4]</sup> Der erste Fall gleichzeitig auftretender Polymorphie wurde 1832 von Wöhler und Liebig mit dem Dimorphismus von Benzamid beschrieben (siehe auch Kap. 4.4.7).<sup>[4]</sup>

Um die relativen Lagen der  $G$ - und  $H$ -Isobaren genauer zu bestimmen und damit auch eine bessere Aussage über die Enantiotropie oder Monotropie eines Systems machen zu können, wurden einige "Regeln" aufgestellt, die durch Kombination von Erfahrungen mit polymorphen Systemen und das Zusammentragen von vielen thermodynamischen und Strukturdaten zustande kamen.<sup>[7], [1], [8]</sup>

Diese "Regeln" sollen im folgenden näher erläutert werden:

#### 2.2.2.1 Die Umwandlungswärmeregeln

Wird bei der Thermoanalyse eine endotherme Phasenumwandlung bei einer beliebigen Temperatur beobachtet, so sind beide Modifikationen enantiotrop miteinander verknüpft. Das heißt, es ist ein Umwandlungspunkt vorhanden, der im  $E/T$ -Diagramm durch den Schnittpunkt der beiden  $G$ -Isobaren dargestellt wird.

Sehen wir hingegen einen exothermen Phasenübergang bei der Thermoanalyse, so ist davon auszugehen, daß unterhalb dieser Temperatur kein Umwandlungspunkt auftritt. Dies ist der Fall, wenn die beiden Modifikationen monotrop zueinander sind.

Als Beispiel hierfür wäre die Umwandlung einer metastabilen (höherenergetischen) Modifikation beim Aufheizen in eine stabile Modifikation. Hierbei wird die Energie freigesetzt, die zu einem exothermen DSC-Peak führt.

#### 2.2.2.2 Die Schmelzentropieregel

Durch differenzialkalorimetrische Messungen kann man leicht die Schmelzentropie bestimmen, da am Schmelzpunkt die Differenz zwischen der Gibbs-Energie einer Modifikation und der Schmelze gleich Null ist. Daraus folgt:

$$\frac{\Delta H_f}{T_f} = \Delta S_f \quad (2.2-3)$$

Zeigt nun die höherschmelzende Modifikation die geringere Schmelzentropie, so sind beide Modifikationen enantiotrop. Bei Monotropie hat die niedriger schmelzende Form auch die geringere Schmelzentropie.

#### 2.2.2.3 Die Schmelzwärmerregel

Bei der Schmelzwärmerregel sind die Zusammenhänge zwischen Schmelzwärme und Enantiotropie bzw. Monotropie identisch zu 2.2.2.2. Die Schmelzwärme-Regel wird verletzt, wenn die Enthalpiekurven der Schmelze und der festen Modifikationen stark divergieren und die Schmelzpunkte der polymorphen Formen nicht eng beieinander liegen. Dies gilt allerdings streng nur für Modifikationen, deren Schmelzpunkte um nicht mehr als ca. 30 K differieren. Im Fall, daß die höherschmelzende Form die größere Schmelzenthalpie besitzt, kann das System trotzdem enantiotrop sein. In solchen Fällen sollte die Schmelzentropieregel vorgezogen werden.

#### 2.2.2.4 Die Dichteregeln

Die Dichte einer Modifikation kann ebenfalls zur Unterscheidung zwischen Enantiotropie bzw. Monotropie beitragen. Wenn eine Modifikation bei Raumtemperatur eine geringere Dichte als eine andere aufweist, so ist anzunehmen, daß diese am absoluten Nullpunkt metastabil ist. Folglich ist die Modifikation mit der höchsten Dichte die am absoluten Nullpunkt thermodynamisch stabilste Form. Diese Näherung setzt allerdings voraus, daß die Dichtedifferenzen polymorpher Formen über einen weiten Temperaturbereich konstant bleiben. Die Packung mit der größten Dichte sollte die stärksten Wechselwirkungen zwischen den Molekülen aufweisen und somit auch die energetisch günstigste Form der Packung darstellen und daher zum Schmelzen auch eine höhere Energie als jede andere Modifikation benötigen. Dieser Umstand ist allerdings nicht zwingend, wie neuere Untersuchungen an der homologen Reihe der Dicarbonsäuren gezeigt haben. Es treten Schmelzpunktalternanzen auf, d.h. die Dichten sind fallend, während die Schmelzpunkte alternieren und somit die Carbonsäure mit der niedrigeren Dichte einen höheren Schmelzpunkt aufweist.<sup>[9]</sup>

---

Hat die höherschmelzende Modifikation auch die höhere Dichte, dann zeigen die beiden Formen Monotropie. Im umgekehrten Fall, hat also die höherschmelzende Form die niedrigere Dichte, liegen die beiden Formen in enantiotropem Verhältnis vor.

Als Ausnahme sei hier z. B. das Resorcinol genannt, die von Burger und Ramberger diskutiert wurde.<sup>[1]</sup> Hier ist nicht die dichtgepackteste Form, sondern eine Modifikation mit einem Maximum an intermolekularen Wechselwirkungen die thermodynamisch stabile Form.

#### 2.2.2.5 Die Wärmekapazitätsregel

Sie besagt, daß zwei Modifikationen miteinander in enantiotroper Beziehung stehen, wenn die höherschmelzende Form bei einer bestimmten Temperatur die höhere Wärmekapazität aufweist. Im umgekehrten Fall sind die beiden Formen entsprechend monotrop zueinander.

## 2.3 Zwischenmolekulare Kräfte

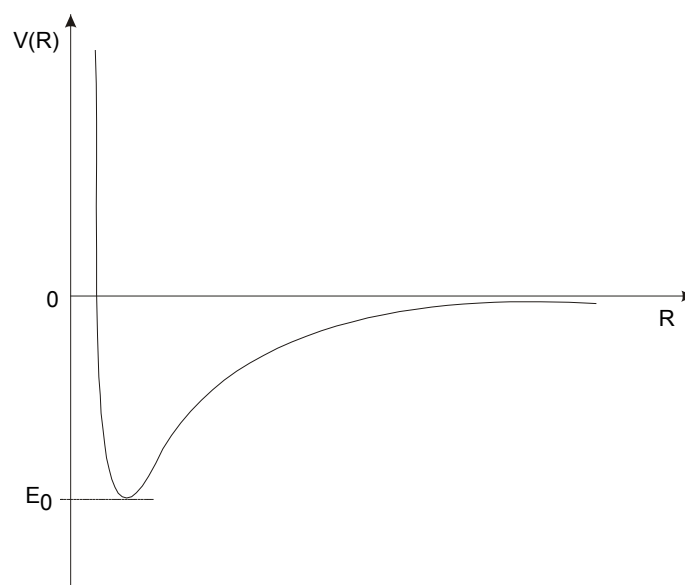
### 2.3.1 Van-der-Waals-Kräfte

Alle Kräfte zwischen Atomen, Ionen und Molekülen sind elektrostatischer und elektrodynamischer Natur. Sie beruhen letztlich auf den Coulombschen Gesetz, wonach sich entgegengesetzte Ladungen anziehen, gleiche Ladungen jedoch abstoßen. Es wird auch von weitreichenden und Nahbereichskräften gesprochen. Die nach van-der-Waals benannten zwischenmolekularen Kräfte rühren definitionsgemäß von Wechselwirkungen verschiedener Dipole her und sind als Nahbereichskräfte einzuordnen.<sup>[10]</sup> Während zwischen Atomen Dispersionskräfte auftreten, sind bei Molekülen auch Anziehungskräfte durch Wechselwirkungen induzierter bzw. permanenter Dipolmomente vorhanden. Die Wechselwirkungsenergie der Anziehung zwischen den Molekülen ist deshalb gleich der Summe der drei Beiträge. Sie ändern sich mit der sechsten Potenz des Abstandes und wir können deshalb schreiben:<sup>[11]</sup>

$$V = -\frac{C_{\text{Dipol / Dipol}} - C_{\text{Dipol / induz. Dipol}} - C_{\text{Disp.}}}{R^6} = -\frac{C_6}{R^6} \quad (2.3-1)$$

wobei der Koeffizient  $C_6$  von der Art der Moleküle abhängt.

Diese allgemeine Abhängigkeit des Potentials vom intermolekularen Abstand  $R$  wird in (Abbildung 2-9) gezeigt.



**Abbildung 2-9:** Potenzialverlauf in Abhängigkeit zum Abstand zweier Atome.

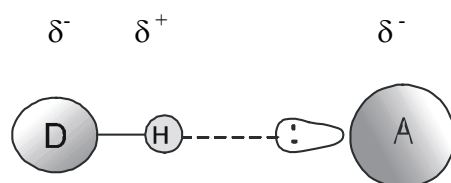
### 2.3.2 Die Wasserstoffbrückenbindung

Als wichtigste der im Festkörper existierenden Wechselwirkungen sind die Wasserstoffbrückenbindungen zu nennen. Sie kommen in allen biologischen Systemen vor und sind dort von besonderer Wichtigkeit, da sie wesentlichen Einfluß auf deren physikalischen Eigenschaften haben.<sup>[12]</sup>

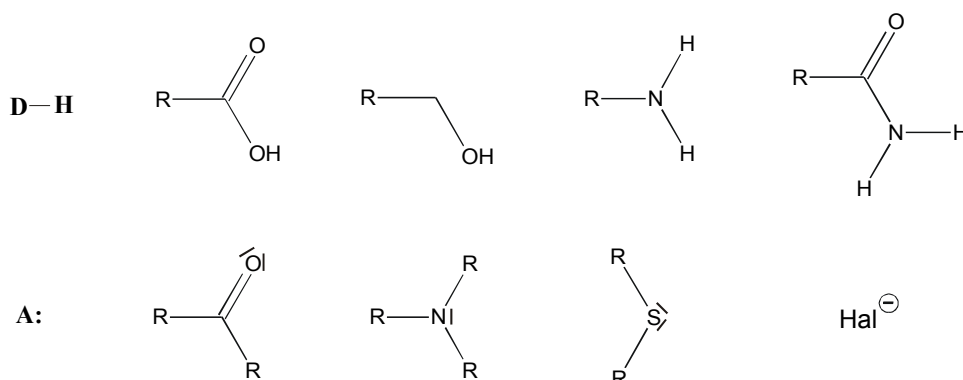
Aber auch im Festkörper sind natürlich die Eigenschaften nicht nur von den Molekülen abhängig, die sie aufbauen, sondern auch von den Wasserstoffbrückenbindungen.

Allgemein kann eine Wasserstoffbrücke als eine attraktive, nicht kovalente Wechselwirkung zwischen einem kovalent gebundenem Donor-Wasserstoff und einem Akzeptor bezeichnet werden.<sup>[11]</sup> Nach Jeffrey und Saenger kommt eine Wasserstoffbrücke durch Wechselwirkung Coulomb'scher Kräfte zwischen dem partiell positiven Wasserstoffatom auf der Donorseite und dem partiell negativen Akzeptor zustande.<sup>[13]</sup>

Die Wasserstoffbrückenbindung kann als ein Ergebnis einer Säure-Base-Wechselwirkung im Brønstedt'schen Sinne aufgefasst werden.



Als Donoren und Akzeptoren kommen gleiche, aber auch verschiedene Atome in Frage.<sup>1</sup>



Aber auch die oben genannten Donoren können mit ihren übrigen freien Elektronen-Paaren als Protonen-Akzeptoren dienen.

<sup>1</sup> Dies sind nur einige Beispiele.

Die hier aufgeführten funktionellen Gruppen bilden nach Desiraju starke Wasserstoffbrücken mit Energien zwischen 20 und 40 kJ/Mol.<sup>[14]</sup>

Allerdings können auch weniger acide C–H-Bindungen durch elektronenziehende Gruppen aktiviert werden, wie z.B. Acetylen aber auch  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{H-CN}$ , also letztlich C–H-acide Verbindungen, so daß sie die Tendenz zur Bildung von Wasserstoffbrücken des Typs  $\text{C-H}\cdots\text{A}$  zeigen.

*Taylor und Kennard* untersuchten bereits in den 80er Jahren Verbindungen mit weniger aciden C–H-Bindungen und stellten fest, daß auch diese C–H-Gruppen die Neigung besitzen, Wasserstoffbrücken zu erzeugen.<sup>[15]</sup> Diese sind zwar aufgrund ihrer geringeren Donor-Stärke schwächer ausgeprägt, spielen jedoch bei der Kristallbildung ebenfalls eine Rolle.

Um eine Entscheidung über die Anwesenheit einer Wasserstoffbrücke zu treffen, betrachtet man sowohl den Abstand zwischen dem Wasserstoffatom und dem Akzeptor als auch den  $\text{D}\cdots\text{H}\cdots\text{A}$ -Winkel, die aus Röntgenstrukturuntersuchungen erhalten werden können. Darüber hinaus können Aussagen über vorhandene Wasserstoffbrückenbindungen durch IR-Messungen und theoretische Berechnung der Kraftkonstanten gemacht werden.

Als Kriterien dienen hier ein möglichst kurzer Abstand zwischen Wasserstoffatom und Akzeptor, d.h. die Länge der Wasserstoffbrücke sollte signifikant kleiner sein als die Summe der van-der-Waals-Radien. Für starke Wasserstoffbrückenbindungen wird von Desiraju für den  $\text{H}\cdots\text{A}$ -Abstand ein Bereich zwischen 1.5 Å und 2.3 Å angegeben. Der  $\text{D-H}\cdots\text{A}$ -Winkel sollte möglichst im Bereich zwischen 120° und 180° liegen.<sup>[16]</sup>

Die Bindungsenergien von Wasserstoffbrücken liegen im allgemeinen zwischen 10 und 65 kJ/Mol, wobei beispielsweise Desiraju zwischen den starken oder konventionellen Wasserstoffbrücken der Typen  $\text{O-H}\cdots\text{O}$  und  $\text{N-H}\cdots\text{O}$ , mit Energien zwischen 20 und 60 kJ/Mol, und „schwachen“ H-Brücken der Typen  $\text{C-H}\cdots\text{O}$  und  $\text{O-H}\cdots\pi$ , mit Energien zwischen 2 und 20 kJ/Mol, unterscheidet.<sup>[16]</sup> Es können aber auch Werte bis über 100 kJ/Mol ( $[\text{F-H-F}]^-$  - Ion) erreicht werden.

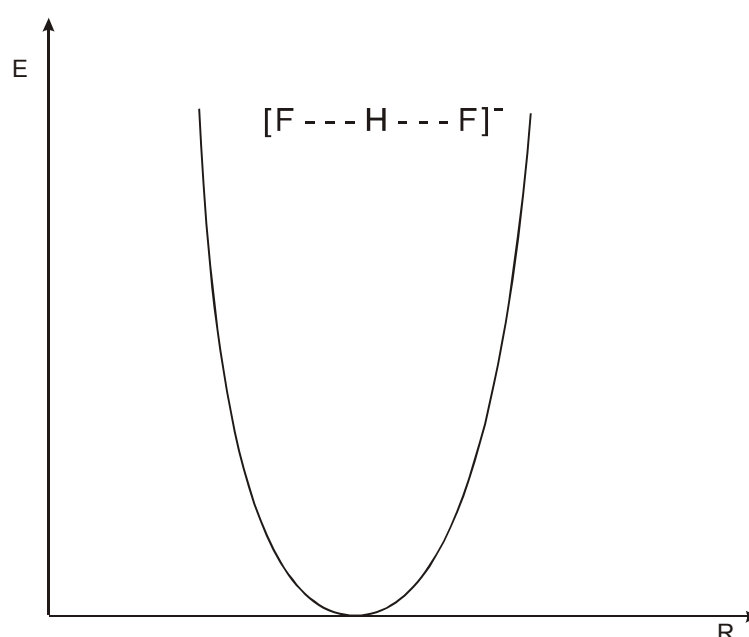
Der große Einfluß, den die Wasserstoffbrückenbindungen haben, liegt daran, daß es sich um gerichtete Anziehungskräfte handelt, die bei der Kristallbildung derart kumulieren, daß sie die makroskopischen Eigenschaften des Festkörpers gegenüber dem Einzelmolekül oder der Lösung stark verändern. Diese Veränderung wird auch als Kooperativität bezeichnet. Wenn sich zwischen einer O–H-Gruppe und einem Sauerstoffatom, z. B. einer Ketogruppe, eine Wasserstoffbrücke bildet, so wird die O–H-Bindung geschwächt und folglich erhöht sich die

---



Basizität des O-Atoms der O-H-Gruppe, wodurch dessen Akzeptoreigenschaften wiederum verstärkt werden.

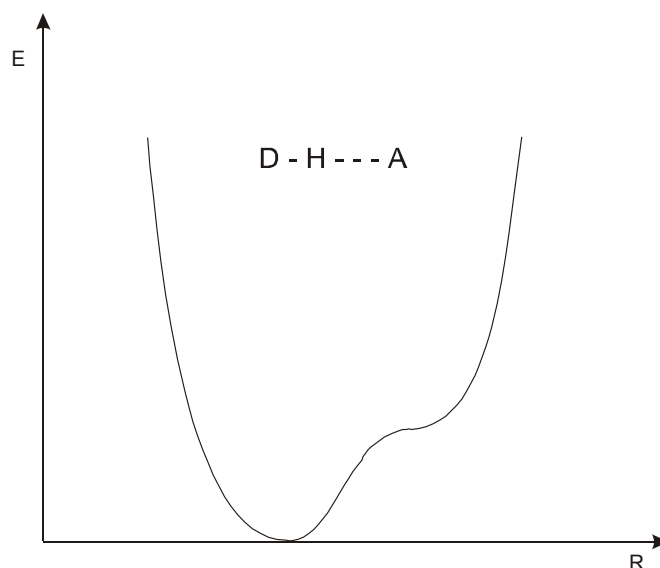
Strukturell unterscheidet man zwischen symmetrischen und unsymmetrischen sowie linearen und gewinkelten Wasserstoffbrückenbindungen. Die stärkste symmetrische lineare Wasserstoffbrücke, die bekannt ist, liegt im  $[\text{F}-\text{H}-\text{F}]^-$  - Ion vor. Sie hat eine Energie von 113 kJ/Mol. Der Abstand der beiden F-Atome beträgt nur 226 pm. Symmetrisch heißt, daß die Abstände der H-F-Bindungen gleich lang sind. Dieses Strukturmerkmal trifft nur sehr selten zu. Das Energieprofil hierzu, in Abbildung 2-10 dargestellt, besitzt nur ein Minimum.



**Abbildung 2-10:** Energieprofil einer symmetrischen Wasserstoffbrücke mit einfachem Minimum<sup>[17]</sup>

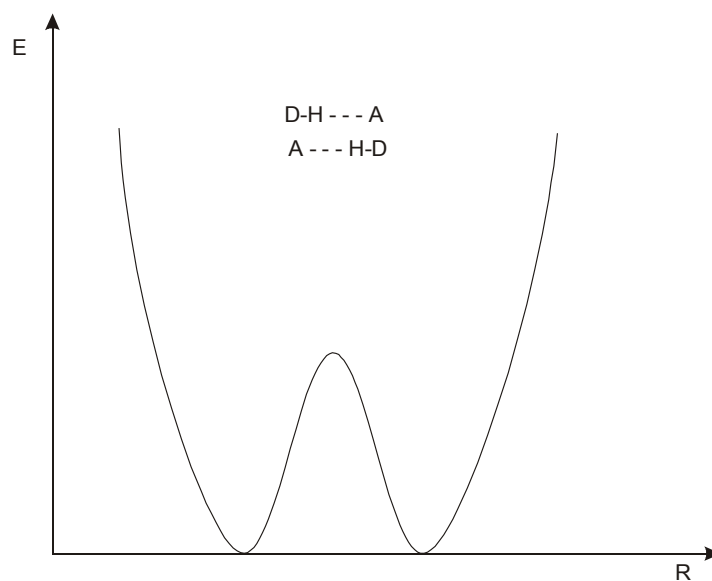
Eine weitere, häufig vorkommende Gruppe von Wasserstoffbrückenbindungen sind die N-H $\cdots$ N- und O-H $\cdots$ O-Brücken. Bei diesen Systemen handelt es sich, trotz gleicher Donator- und Akzeptoratome um unsymmetrische Wasserstoffbrücken, weil der H $\cdots$ A-Abstand größer ist als der D-H-Abstand. Dies kommt durch unterschiedliche Bindungspartner bzw. Bindungsverhältnisse am jeweiligen Donator- oder Akzeptoratom, z. B. N-H $\cdots$ N<sub>arom.</sub> oder O-H $\cdots$ O=C-Gruppe, zustande.

Das Energieprofil hierzu zeigt ein Minimum und einen Übergangszustand (Abbildung 2-11) die jeweils in der Nähe eines Bindungspartners sitzen.



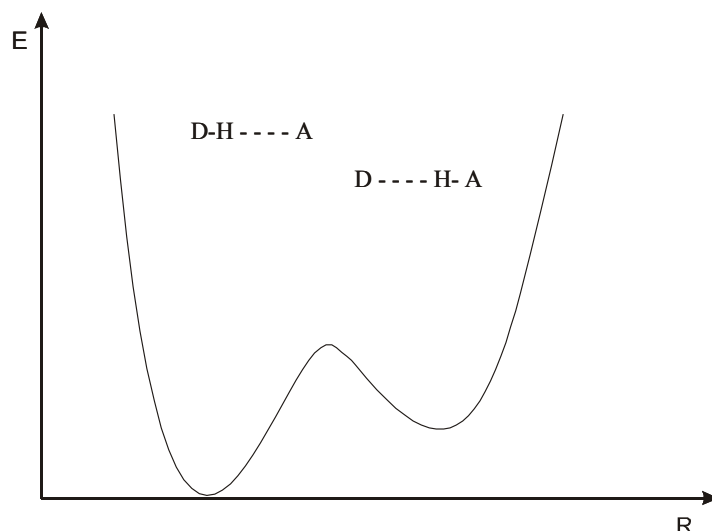
**Abbildung 2-11:** Energieprofil einer unsymmetrischen Wasserstoffbrücke mit gleichen Akzeptor- und Donoratomen aber unterschiedlichen Bindungspartnern der funktionellen Gruppen.

Bei Systemen, die gleiche Akzeptor- und Donoratome besitzen und darüber hinaus noch über gleiche Bindungspartner der funktionellen Gruppe verfügen, z.B. Amine, Alkohole, bilden sich symmetrische Wasserstoffbrücken mit einem stark ausgeprägten Doppelminimum.



**Abbildung 2-12:** Energieprofil einer symmetrischen Wasserstoffbrücke mit gleichen Akzeptor- und Donorgruppen und gleichen Bindungspartnern an den funktionellen Gruppen.

Systeme, bei denen unterschiedliche Donor- und Akzeptoratome, z. B.  $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$  oder  $\text{O-H}\cdots\text{N}$  vorhanden sind, bilden unsymmetrische Wasserstoffbrücken mit 2 ausgeprägten Minima (Abbildung 2-13).



**Abbildung 2-13:** Energieprofil einer unsymmetrischen Wasserstoffbrücke mit zwei unterschiedlichen Akzeptor- und Donatoratomen

Für den Fall, daß die Energiekurve eine niedrige Barriere zwischen den Minima hat, handelt es sich auch um eine unsymmetrische Wasserstoffbrücke, deren Energiebarriere allerdings bereits bei Raumtemperatur überwunden werden kann, so daß unter normalen Bedingungen eine unsymmetrische nicht von einer symmetrischen Wasserstoffbrücke durch Röntgenstrukturanalyse unterschieden werden. Erst eine Strukturbestimmung bei tiefen Temperaturen kann klären, ob eine ausgeprägte Schwingung um ein Minimum oder die Besetzung zweier Minima vorliegt.

### 2.3.3 Nachweismethoden

Wasserstoffbrückenbindungen lassen sich, da sie die Elektronenstruktur der funktionellen Gruppen beeinflussen, sehr gut spektroskopisch untersuchen.<sup>[17]</sup> Hier ist die IR- und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie, sowie die in neuerer Zeit immer häufiger angewendete Festkörper-NMR-Spektroskopie, vor allem die  $^{13}\text{C}$ -,  $^{15}\text{N}$ -,  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie zu nennen.

Nun ist es aber von besonderem Interesse, vor allem im Hinblick auf die Polymorphie einer Substanz, Wasserstoffbrücken im Festkörper zu untersuchen. Hier sind im wesentlichen zwei Verfahren zu nennen. Sowohl die Röntgenstrukturanalyse als auch Neutronenbeugungsexperimente können hierzu herangezogen werden.<sup>[13]</sup>

Die Neutronenbeugung am Einkristall, nach *Jeffrey* und *Saenger* die beste Methode zur Untersuchung der Geometrie der Wasserstoffbrückenbindungen, hat allerdings den Nachteil, daß sie sehr großen instrumentellen und damit auch finanziellen Aufwand erfordert. Die hierfür erforderliche Neutronenstrahlung muß in einem Teilchenbeschleuniger erzeugt werden. Es kann als großer Nachteil angesehen werden, daß gegenüber der Röntgenstrukturanalyse relativ große Kristalle (etwa  $4\text{ mm}^3$ , ca 5 mg) benötigt werden und die Datensammlung sehr viel Zeit, bis zu mehreren Wochen, in Anspruch nimmt.<sup>13</sup> Weiterhin ist es nachteilig, daß bei Verbindungen mit großer Zahl von Wasserstoffatomen diese durch Deuterium ersetzt werden müssen, um die Hintergrundstrahlung zu reduzieren. Hierdurch verändern sich aber die chemischen Eigenschaften und es kann auch nicht mehr von Wasserstoffbrückenbindungen geredet werden.

Durch Röntgenbeugung ist die genaue Bestimmung der Lage des Wasserstoffatoms nicht möglich, da es aufgrund der geringen Elektronendichte und durch fehlende Rumpfelektronen nicht genau zu lokalisieren ist. Die so bestimmten D—H-Bindungslängen sind deshalb um etwa 10 pm zu kurz. Dies kann durch eine Normierung der Bindungslängen, basierend auf Neutronenbeugungsexperimenten, ausgeglichen werden. Dies zeigten Taylor und Kennard am Beispiel der (N—H- - - O=C)-Wechselwirkung.<sup>[15]</sup>

Die in dieser Arbeit verwendeten Bindungslängen zur Normierung liegen für die C—H-Bindung bei 108 pm, für die N—H-Bindung bei 100.9 pm und für die O—H-Bindung bei 98.3 pm.

---

### 2.3.4 Wasserstoffbrückenbindungen und Polymorphie

Wie oben bereits beschrieben, sind Wasserstoffbrücken schwache, nicht kovalente aber gerichtete Kräfte. Aus der Anwesenheit verschiedener Donor- und Akzeptorgruppen folgt, daß unterschiedliche Struktur motive gebildet werden können und damit das Auftreten verschiedener Modifikationen begünstigt ist. Das Auftreten unterschiedlicher Modifikationen wird als Polymorphie bezeichnet. Eine allgemeine Definition für Polymorphie besagt, daß eine polymorphe Modifikation eine kristalline Phase einer bestimmten Verbindung ist, die aus der Möglichkeit von mindestens zwei Anordnungen der Moleküle im Kristall resultiert.<sup>[4], [18]</sup>

Struktur motive, Substruktureinheiten genannt, werden auch als supramolekulare Synthone bezeichnet. Prinzipiell kann mit Hilfe von bekannten Synthonen, die nicht nur auf Wasserstoffbrücken basieren müssen, der gezielte Aufbau einer gewünschten Festkörperstruktur ermöglicht werden. Synthone können durch schwache Wechselwirkungen wie van-der-Waals-, Dipol-Dipol-, oder  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen aufgebaut werden.<sup>[16], [12]</sup> Auf diese Weise lassen sich ein-, zwei-, oder dreidimensionale Strukturen erzeugen. Am bekanntesten ist hier die Bildung von Dimeren und Catameren aus Carbonsäuren aber auch aus Imiden.

Bei der Oxalsäure sind zwei Struktur motive und somit auch zwei polymorphe Formen möglich, die  $\alpha$ - und die  $\beta$ -Form:

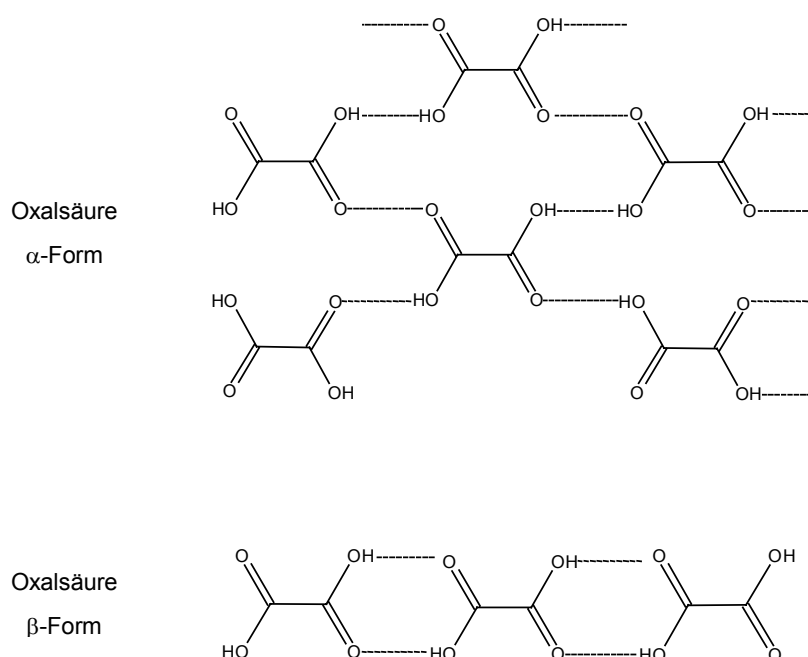


Abbildung 2-14:  $\alpha$ - und  $\beta$ -Struktur motive der Oxalsäure<sup>[12]</sup>

So bildet die  $\alpha$ -Form Schichten aus Catameren (zweidimensionaler Gitteraufbau) und die  $\beta$ -Form liegt in Ketten aus Dimeren (eindimensionale bandartige Struktur) vor.

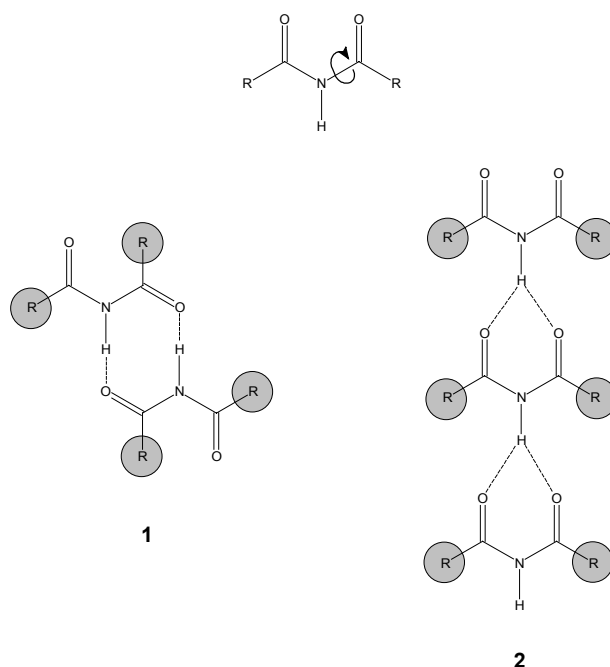
Auf die ausführliche Erklärung der Synthone wird hier verzichtet, da sie in der einschlägigen Literatur ausführlich behandelt werden.<sup>[16],[19]</sup>

Die Synthone werden im Rahmen dieser Arbeit nicht für die Konstruktion von Kristallen verwendet, sondern haben hier nur beschreibenden Charakter. Sie ermöglichen auf elegante Weise eine vergleichende Betrachtung.

### 2.3.5 Konformationspolymorphie

Durch Rotation um eine Einfachbindung, aufgrund sterischer oder energetischer Effekte, kommt es zur Änderung der Konformation, d.h. die Positionen der A–D–Gruppen verändern sich und damit auch die möglichen Struktur motive.

Die Konformationspolymorphie kommt überall dort vor, wo sich die Konformation eines Moleküls ändern kann, z.B. bei länger-kettigen oder ringförmigen Molekülen, aber auch bei *cis,trans*-Verbindungen oder *trans,trans*-Verbindungen. Dies soll anhand eines Imids deutlich gemacht werden.



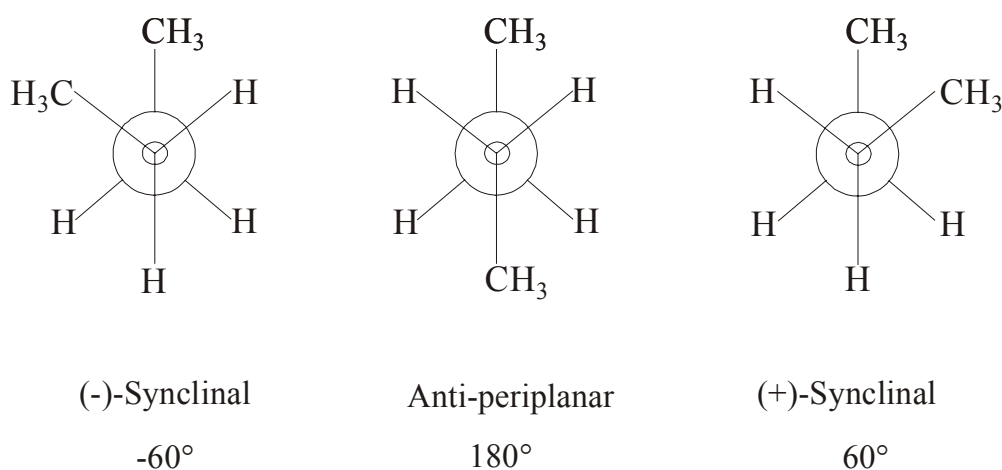
**Abbildung 2-15:** Konformationspolymorphie am  
Beispiel acyclischer Imide.<sup>[12]</sup>  
1: Dimer, 2: Kette

So bilden sich bei *cis,trans*-Imiden Dimere (1) und bei *trans,trans*-Imiden Ketten (2).

Bei der Konformationspolymorphie zeigen die Modifikationen einer Verbindung jeweils unterschiedliche Konformationen.

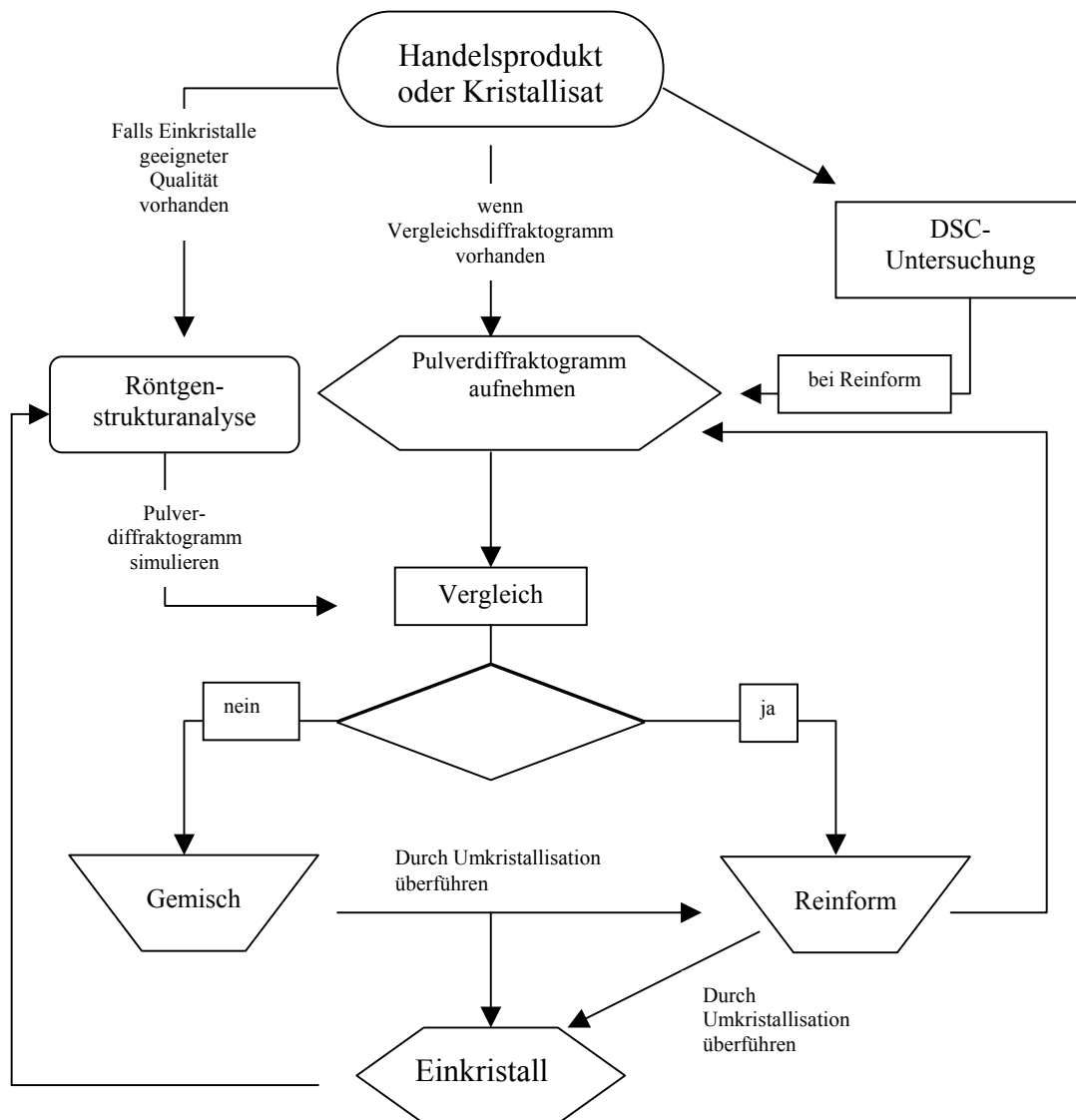
Konformationspolymorphe haben jedoch häufig so geringe Energieunterschiede, daß die möglichen Formen nicht alle beobachtet werden können. Durch Änderung der äußeren Bedingungen, wie Druck und Temperatur wird ein System in eine andere einheitliche Konformation überführt. Die Energie für die Konformationsänderung des n-Butan z.B. liegen im Gaszustand zwischen 2.9 und 4.6 kJ/Mol.<sup>[19], [58]</sup>

So ist z.B. die antiperiplanare Konformation die energetisch günstigste Konformation. Im Vergleich dazu ist die (-)-synclinal und (+)-synclinal Konformation energetisch weniger günstig. In der folgenden Abbildung werden einige der Konformationen des n-Butans gezeigt:



**Abbildung 2-16:** Newman-Projektionen der (-)-synclinalen, (+)-synclinalen und antiperiplanaren Konformation am Beispiel des n-Butans

## 2.4 Strategie zur Auffindung polymorpher Formen



Das obige Fließschema stellt die ungefähre Vorgehensweise bei der Untersuchung einer Substanz auf Polymorphie dar.<sup>2</sup>

Bei der Untersuchung von Verbindungen sollte eine gewisse Systematik eingehalten werden. Zunächst wird die Substanz (z. B. Handelsware) differentialkalorimetrisch (DSC) untersucht, um in Erfahrung zu bringen, ob es sich bei der Verbindung um eine einheitliche Form oder etwa ein Gemisch polymorpher Formen handelt.

Die hier gewonnenen Ergebnisse, wie Schmelzpunkte und Umwandlungspunkte, können zur vorläufigen Konstruktion eines E/T-Diagramms herangezogen werden.

<sup>2</sup> Es erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit und ist sowohl von der Substanz als auch von der Fragestellung abhängig.



Nach diesen Untersuchungen folgen Kristallisationsversuche aus verschiedenen Lösungsmitteln. Hier finden in erster Linie die Verdampfungs-, Kühlungs-, und Diffusionskristallisation Anwendung. Die beiden ersten Kristallisationstechniken können natürlich durch Änderung der Verdampfungs-, bzw. Kühlungstemperaturen aber auch durch die Art der Kristallisationsgefäße variiert werden. Im allgemeinen wird das Kristallisat umso feiner, je schneller die Übersättigung abgebaut wird. Zur Bildung genügend großer Einkristalle sollte, abhängig von den Kristallisationseigenschaften der Substanz, bei höheren Temperaturen kristallisiert werden. Denn bei höherer Temperatur wird das Wachstum und nicht die Keimbildung begünstigt. Die genauen Bedingungen sind natürlich in jedem Einzelfall zu erarbeiten. Zur Kristallisation wurden bereits nähere Ausführungen im Kapitel 2.7.2 gemacht.

Weiterhin können auch durch Sublimation (bei geeigneter Substanz) und durch Tempern polymorphe Kristallformen erzeugt werden. Das Verfahren des Temperns kann auch zur Desolvatisierung verwendet werden. Diese Methode hat den Nachteil gegenüber der Kristallisation aus Lösungsmitteln, daß die Entstehung von Gitterdefekten, amorphen Anteilen aber auch Zersetzungsprodukten und Begleitmodifikationen begünstigt wird.

---

## 2.5 Thermische Analyse

Unter thermischer Analyse oder Thermoanalyse versteht man die Verfahren, bei denen physikalisch-chemische Eigenschaften von Stoffen in Abhängigkeit der Temperatur erfaßt oder beobachtet werden.

Zu diesen Verfahren gehören die Thermomikroskopie, DTA (Differentialthermoanalyse), DSC (Differential Scanning Calorimetry) sowie die TGA (Thermogravimetrie).

Auch das Messen der Lösungswärme spielt eine große Rolle bei der Feststellung der thermodynamischen Stabilität der Modifikationen bei Raumtemperatur. Für derartige Messungen sind jedoch relativ große Substanzmengen bis zu einem Gramm erforderlich und somit nicht immer durchführbar.<sup>[59]</sup> Hier sollen nur die Methoden der Thermomikroskopie (TM) und der DSC näher erklärt werden, da sie im Rahmen dieser Arbeit angewendet wurden.

Temperaturabhängige Veränderungen können mit Hilfe der **Thermomikroskopie** visuell verfolgt werden. Mit der Thermomikroskopie lassen sich sowohl Schmelzpunkte der Modifikationen bestimmen, als auch deren Umwandlungs- und Kristallisationsverhalten untersuchen. Um Modifikationsumwandlungen beobachten zu können, muß ein Polfilter zur Erzeugung linear polarisierten Lichtes benutzt werden, da verschiedene Modifikationen aufgrund ihrer Anisotropie in unterschiedlichen Farben erscheinen.

Desweiteren lassen sich auch Desolvatisierungen von Solvaten mit Hilfe der Silikonöl-Technik beobachten. Hierbei wird die Probe in hochviskosem Silikonöl auf einem Objektträger präpariert und erhitzt. Das Lösungsmittel entweicht dann bei einer bestimmten Temperatur unter Blasenbildung.

Bei der **DSC-Methode** wird die Temperatur der Probe zeitlinear verändert, also der Probe und der Referenzprobe (Leerprobe) gleich viel Energie in Form von Wärme zugeführt. Bei exothermen oder endothermen Veränderungen wird die Differenz der Heizleistung, um die Probe und die Referenzprobe auf gleicher Temperatur zu halten, aufgezeichnet.<sup>[60]</sup>

---

## 2.6 Methoden der Röntgenbeugung

Die heutzutage gängigen Methoden der Röntgenbeugung sind die Röntgenpulverdiffraktometrie und die Röntgenstrukturanalyse.

Bei der Pulverdiffraktometrie wird eine gepulverte Probe in ein Pulverbett (nach Bragg-Brentano) eingetragen und mit Röntgenstrahlen einer bestimmten Wellenlänge, meist  $1.54178 \text{ \AA}$  (Cu  $K_{\alpha}$ ), aber auch Molybdän ( $0.71073 \text{ \AA}$ ) findet als Anodenmaterial Anwendung, unter definiertem Winkel relativ zur Probenfläche bestrahlt. Die daraus resultierende Intensität der gebeugten Strahlung wird nun als Funktion des Winkels ( $2\theta$ ) in einem Diffraktogramm aufgetragen.

Bei der Einkristallröntgenstrukturanalyse werden Einkristalle geeigneter Qualität und Größe verwendet, so daß es möglich ist, umfassende Strukturdaten zu bestimmen. Solch umfassende Informationen durch Bestrahlung eines Einkristalls zu bekommen, ist deshalb möglich, weil die Atomabstände im Kristallgitter in der Größenordnung der Wellenlängen von Röntgenstrahlen liegen. Die Kristalle wirken wie dreidimensionale Beugungsgitter. Werden Röntgenstrahlen an den Beugungszentren (Atome) des Gitters, genauer gesagt an den Elektronenhüllen gebeugt, führt dies zu einer Reflexion der Röntgenstrahlen. Allerdings nur dann, wenn die Bragg'sche Bedingung ( $2d \sin \theta = n\lambda$ ) erfüllt ist. Sonst erfolgt Auslöschung durch Interferenz und es werden keine Reflexe beobachtet. Die Röntgenstrukturanalyse ist eine elegante Methode zur Bestimmung der genauen Positionen aller Atome im Kristall, mit Ausnahme der Wasserstoffatome, da hier keine Rumpfelektronen vorhanden sind. Zur genauen Bestimmung der Positionen von Wasserstoffatomen können Neutronenbeugungsexperimente herangezogen werden, da die Neutronenstrahlen nicht an der Elektronenhülle, sondern an den Atomkernen gebeugt werden. Zur Vertiefung in die Methoden der Röntgenstrukturanalyse und der Kristallographie soll hier auf die einschlägige Literatur hingewiesen werden.<sup>[22],[23],[24]</sup>

---

## 2.7 Die Kristallisation

Die Kristallisation kann als ein Vorgang der Bildung von Kristallen aus einer nichtkristallinen Phase bezeichnet werden. Diese kann aus einer Schmelze, Lösung oder aus der Dampfphase erfolgen. Das Verfahren der Kristallisation hat meist zum Ziel, Stoffe zu reinigen, Gemische in ihre Bestandteile zu trennen oder bestimmte Kristallformen zu erzeugen.<sup>[20]</sup>

Die Energie, die ein System durch Kristallbildung der Einzelkomponenten aus der Gasphase gewinnt, wird als Gitterenergie bezeichnet. Die durch van-der-Waals-Kräfte zustandekommende Energie beträgt etwa 1 kJ/Mol pro Kohlenstoffatom. Durch Bildung oben bereits beschriebener Wasserstoffbrückenbindungen kann sich der Energiegewinn um mehrere kJ/Mol erhöhen.<sup>[17]</sup>

### 2.7.1 Grundlegende theoretische Betrachtungen

Bei der theoretischen Betrachtung des Kristallisationsprozesses wird deutlich, daß es sich hierbei im wesentlichen um eine Reaktion auf die Änderung von Zustandsgrößen ( $\Delta X$ ,  $\Delta T$  oder  $\Delta p$ ) handelt. Im allgemeinen wird die Kristallisation, d.h. Verschiebung des Gleichgewichts über die Sättigungskonzentration, durch Temperatur- und/oder Konzentrationsänderungen herbeigeführt. Druckänderungen können bei der Kristallisation aus Lösungen vernachlässigt werden, da die hervorgerufenen Volumenänderungen sehr klein sind und keine relevanten Änderungen der freien Enthalpie des Systems bewirken.

Durch die Änderungen der Temperatur bzw. der Konzentration können zwei wichtige Schritte der Kristallisation beeinflusst werden. Der erste Schritt ist der Prozeß der Keimbildung, der andere ist das Kristallwachstum.

Bei der Keimbildung handelt es sich um die Bildung submikroskopischer Kristallpartikel der neuen festen Phase. Beim Übergang eines Teils des Systems in die neue Phase wird Freie Enthalpie des Systems freigesetzt, sie liefert also einen negativen Beitrag  $\Delta G_n$ . Dieser ist proportional der Stoffmenge des Keims  $n_K$  und somit zu seiner Größe. Für das Wachstum des Keims ist aber zusätzlich eine Oberflächenarbeit aufzubringen, diese erhöht wiederum die Grenzflächenenergie und somit auch die freie Enthalpie des Systems um den Betrag  $\Delta G_G$ .

Für die Änderung der freien Enthalpie ergibt sich:

$$\Delta G_K = \Delta G_n + \Delta G_G = a_1 n_K + a_2 \sigma n_K^{\frac{2}{3}} \quad (2.7-1)$$

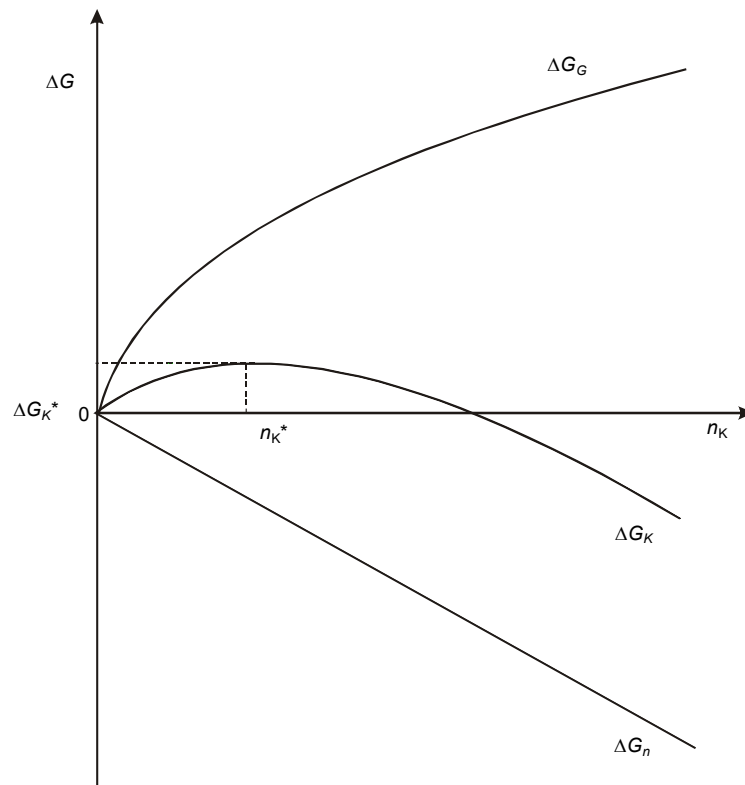


Abbildung 2-17: Freie Energie in Abhängigkeit der Keimbildung<sup>[21]</sup>

Aus der Grafik (Abbildung 2-17) ist zu ersehen, daß  $G_K(n_K)$  zunächst ansteigt, bei  $n_K^*$  (der kritischen Keimgröße) ein Maximum mit dem Betrag  $\Delta G_K^*$  (der sogenannten Keimbildungsarbeit) durchläuft und sich dann mit dem Wachstum des Keims verringert.

Es bilden sich sowohl überkritische als auch unterkritische Keime. Die überkritischen sind stabil, da  $d\Delta G_K/dn_K < 0$  ist, und die unterkritischen Keime sind instabil und lösen sich wieder auf, da  $d\Delta G_K/dn_K > 0$  ist.<sup>[21]</sup>

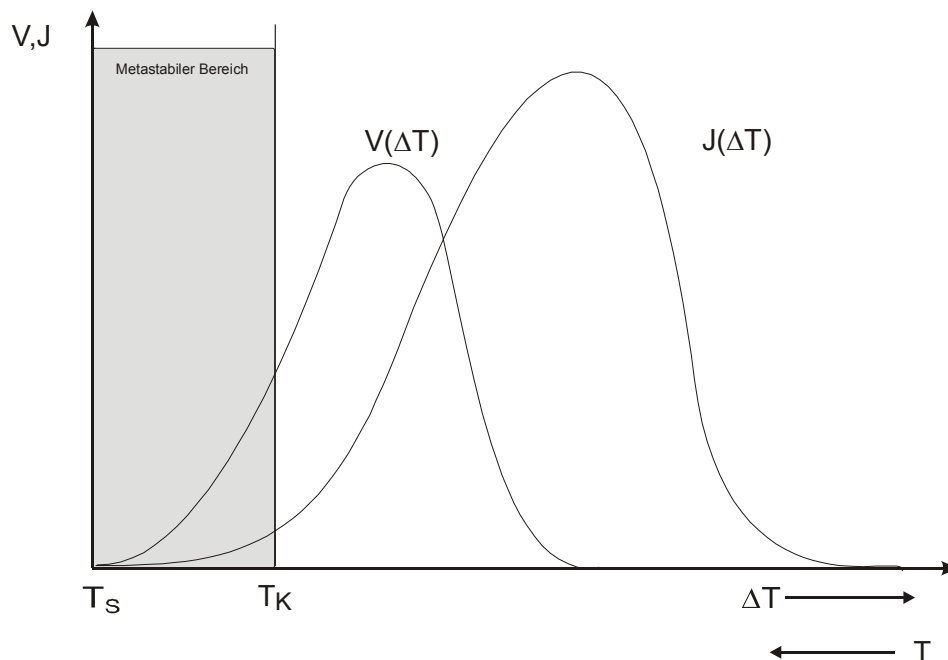
Man unterscheidet zwischen homogener und heterogener Keimbildung innerhalb einer übersättigten Phase. Bei der heterogenen Keimbildung bilden sich Keime an Grenzflächen zu einer anderen festen Phase, wie z.B. kristalline Substrate, Staub oder auch die Gefäßwand selbst. Im Vergleich zur homogenen Keimbildung treten bei der heterogenen Keimbildung zusätzliche Beiträge zur freien Energie des Systems auf, z. B. durch die Bildung einer Adsorptionsschicht.

Dies führt zum einen zu einer geringeren Keimbildungsarbeit  $\Delta G_K^*$  und zum anderen zu Veränderungen des präexponentiellen oder kinetischen Faktors  $A$ . Durch diese Veränderungen wird die heterogene der homogenen Keimbildung vorgezogen.

Diese Größen finden in der Gleichung zur Berechnung der Keimbildungsrate  $J$  Berücksichtigung.

$$J = A \exp \frac{\Delta G_{k^*}}{kT} \quad (2.7-2)$$

Wobei  $k$  die Boltzmann-Konstante und  $A$  den präexponentiellen Faktor darstellt. Durch ihn werden kinetische Effekte, z. B. Diffusionshemmung durch Viskositätserhöhung der Lösung infolge der Abkühlung berücksichtigt. In Abbildung 2-18 wird der Verlauf der Kristallwachstumsgeschwindigkeit  $V$  und der Keimbildungsrate  $J$  in Abhängigkeit von der Temperatur gezeigt.



**Abbildung 2-18:** Verlauf der Kristallwachstumsgeschwindigkeit  $V$  und Keimbildungsrate  $J$  in Abhängigkeit der Temperatur.  $T_S$ : Sättigungstemperatur,  $T_K$ : Keimbildungstemperatur<sup>[21]</sup>

Um eine Aussage über den erfolgversprechenden Konzentrations- oder Temperaturbereich für die kontrollierte Kristallzucht (Abbildung 2-19) machen zu können, oder ein geeignetes Kristallisationsverfahren auszuwählen, ist die Kenntnis des entsprechenden  $(c, T)$ -Phasendiagramms vorteilhaft.

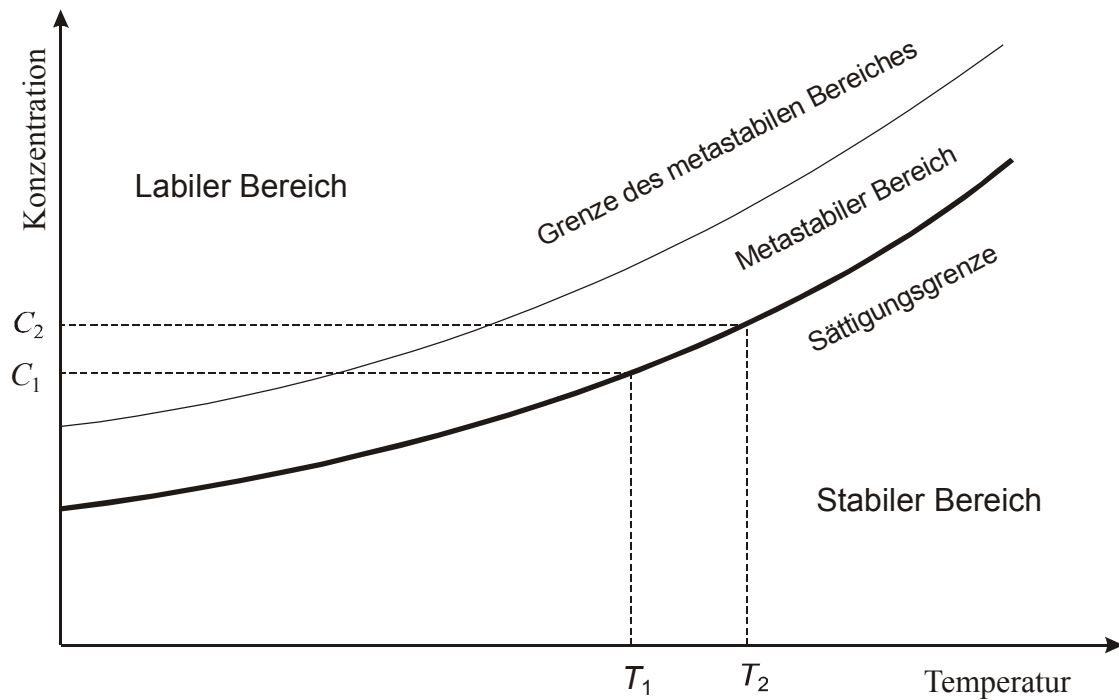


Abbildung 2-19: (c,T)-Diagramm für eine Kristallzucht aus Lösung<sup>[21]</sup>

Wenn in einem ausgesuchten Temperaturbereich  $\Delta T$  der Bereich der damit verbundenen Konzentrationsänderung  $\Delta c$  sehr klein (flache Liquiduskurve) ist, so wäre eine Übersättigung der Lösung und somit das Auslösen der Kristallisation durch Temperaturänderung in Form einer Kühlungskristallisation kaum oder gar nicht möglich. Die Verdampfungskristallisation ist sicherlich eine alternative erfolgversprechende Methode, die allerdings mitunter größeren Aufwand erfordert. Um z.B. reines Kochsalz zu erhalten, sind während des Kristallisationsprozesses mehrere Filtrationsvorgänge nötig, da bei einer einmaligen Rekristallisation auch die gelösten Verunreinigungen wieder kristallisieren und somit im Kristallisat vorliegen

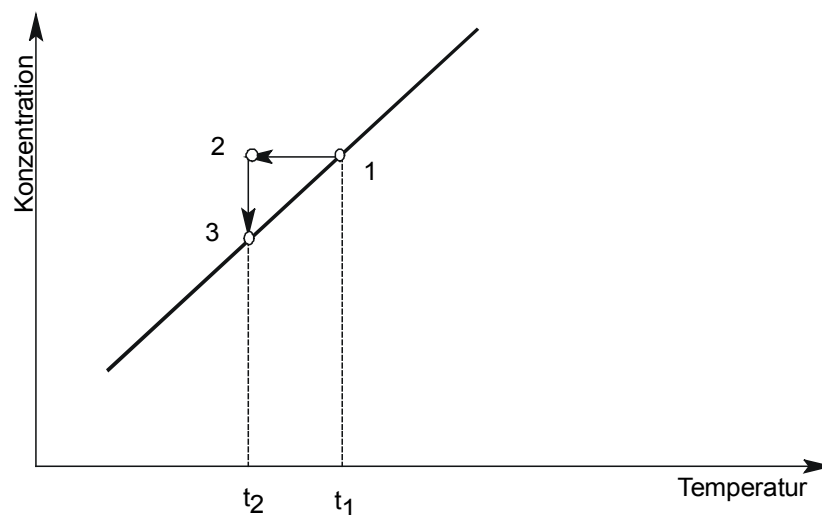
### 2.7.2 Kristallisationsverfahren

Um nun aus einem homogenen Mehrkomponentensystem die Kristallisation der gewünschten Komponente zu erreichen, stehen eine Vielzahl von Kristallisationsverfahren zur Verfügung, von denen die in dieser Arbeit verwendeten im Folgenden näher erläutert werden.

#### 2.7.2.1 Kühlungskristallisation

Dieses Verfahren eignet sich vor allem für die Kristallisation von Stoffen, deren Temperaturkoeffizient der Löslichkeit recht groß ist.

Bei der Kühlungskristallisation wird eine Lösung von  $t_1$  auf  $t_2$  abgekühlt (Abbildung 2-20). Die Übersättigung der Lösung im Zustand 2 wird durch Kristallisation abgebaut, bis die Sättigungskonzentration in Punkt 3 bei  $t_2$  erreicht ist.



**Abbildung 2-20:** Konzentrationsverlauf in Abhängigkeit der Temperatur bei der Kühlungskristallisation<sup>3</sup>

Die Kühlungskristallisation soll hier auch als ein Beispiel einer kontrollierbaren Kristallisation dienen.

Aus dem in Abschnitt 2.7.1 behandelten Grundlagen über die Sättigungstemperatur, Keimbildungstemperatur sowie dem metastabilen Bereich, kann eine Strategie zur Temperaturregelung erarbeitet werden (siehe Abbildung 2-21).

<sup>3</sup> idealisierte Darstellung der Abbildung 2-19



**Bereich 1:**

Zunächst wird die Lösung bis oberhalb der Sättigungstemperatur  $T_S$  erhitzt, anschließend wird das System bis kurz unterhalb der Keimbildungstemperatur abgekühlt, um Keime zu erzeugen. Dieser Vorgang sollte sehr langsam erfolgen, um die Zahl der Keime gering zu halten.

**Bereich 2:**

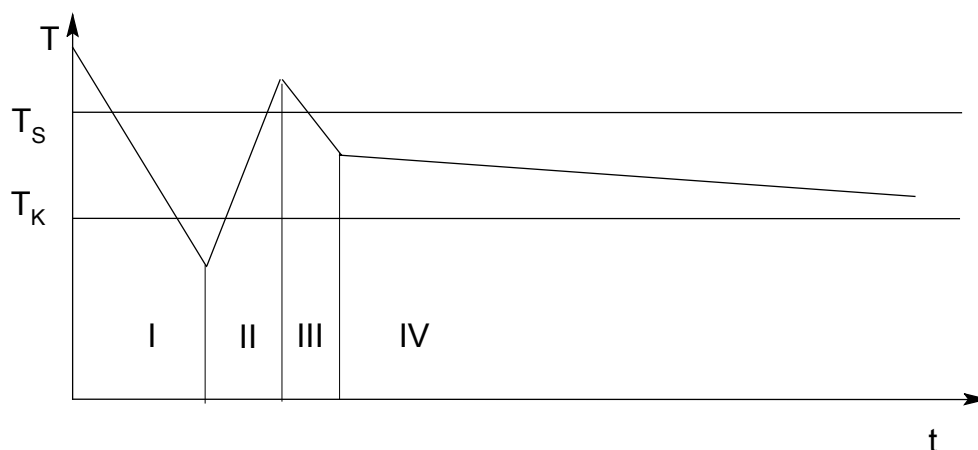
Ist dennoch eine zu hohe Keimkonzentration entstanden, so kann diese durch Aufheizen der Lösung bis kurz über die Sättigungstemperatur  $T_S$  wieder reduziert werden.

**Bereich 3:**

Wenn sich genügend Keime entwickelt haben, wird zum weiteren Wachstum der Keime eine Temperatur im Bereich zwischen  $T_S$  und  $T_K$  angefahren, um eine ausreichende Kristallwachstumsgeschwindigkeit zu erreichen. Wichtig dabei ist nur, daß die Zuchttemperatur nicht unter die Keimbildungstemperatur  $T_K$  sinkt, um eine weitere Keimbildung zu vermeiden.

**Bereich 4:**

Zur Weiterzucht der Kristalle bis zur gewünschten Größe muß die Temperatur nun in Abhängigkeit vom Absinken der Sättigungskonzentration nachgeführt werden, um eine gewisse Wachstumsgeschwindigkeit aufrecht zu erhalten.

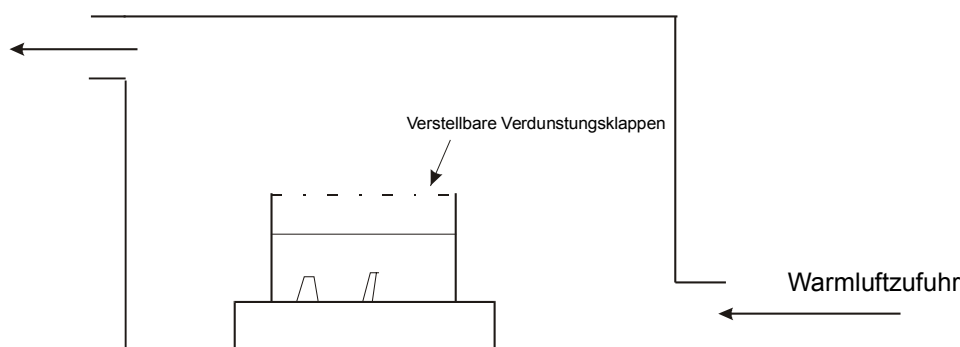


**Abbildung 2-21:** Schematischer Verlauf der Temperaturführung zur Kristallzüchtung aus Lösung ohne Impfkristalle. I: Bildung von Keimen, II: Auflösen von Keimen, III: Einstellen der Wachstumstemperatur, IV: Nachführen der Temperatur während des Wachstums,  $T_S$ : Sättigungstemperatur,  $T_K$ : Keimbildungstemperatur.

### 2.7.2.2 Verdampfungskristallisation

Bei der Verdampfungskristallisation wird die Sättigungskonzentration durch Entfernung des Lösungsmittels überschritten. Dies kann auf zweierlei Art geschehen. Es kann sowohl durch einfache Verdunstung des Lösemittels aufgrund seines Dampfdrucks in einem offenen Gefäß (z.B. Becherglas) als auch in thermostatisierten Kammern gearbeitet werden, um auch bei diesem Verfahren durch Temperaturführung die Verdunstungs- und Kristallisationsgeschwindigkeiten beeinflussen zu können (Abbildung 2-22). Dieses Verfahren ist nicht für die Kristallisation instabiler Verbindungen geeignet, wenn es höherer Temperaturen z.B. bei Lösungsmitteln mit niedrigem Dampfdruck bedarf.

Außerdem hat die Kristallisation in einer Kammer den Nachteil, daß kein kontrollierbarer reversibler Kristallisationsprozeß möglich ist.

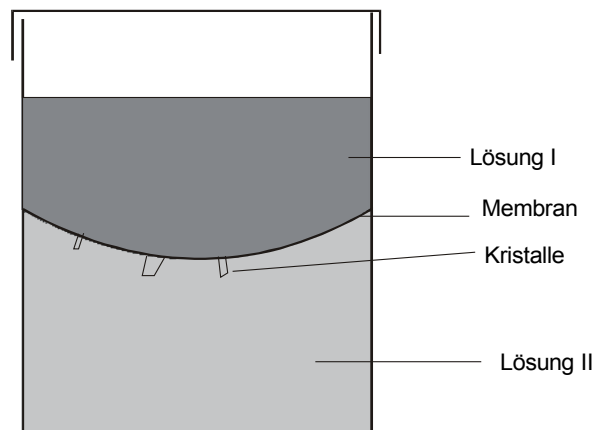


**Abbildung 2-22:** Verdampfungskristallisation in einer temperierbaren Kammer<sup>[21]</sup>

### 2.7.2.3 Kristallisation durch Diffusionsvorgänge

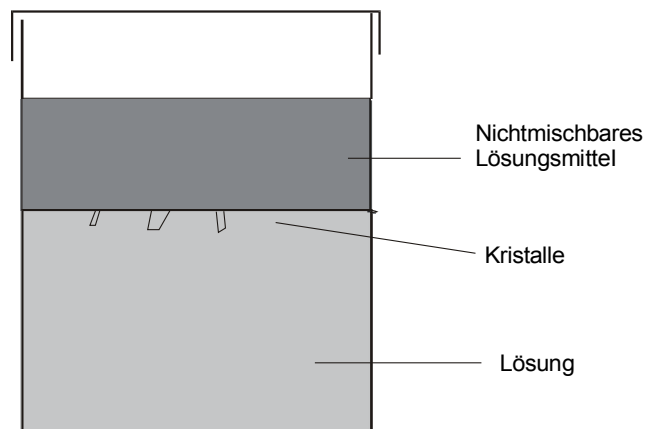
Eine weitere Methode zur gezielten Zucht von Einkristallen ist die Kristallisation durch Diffusion. Hierbei wird durch die sehr langsame Zugabe einer weiteren Komponente die Löslichkeit der zu kristallisierenden Substanz erniedrigt. Würde eine direkte Zugabe erfolgen, käme es zu einem feinkristallinen Produkt.

Für die praktische Durchführung dieser Kristallisationsmethode sind verschiedene Versuchsanordnungen möglich, um Einkristalle guter Qualität zu erhalten. So kann z.B. bei der Diffusion durch eine Membran die Kristallisationsgeschwindigkeit durch die Porenweite variiert werden. Hierbei ist die Lösung nur durch die Membran vom Fällungsmittel (z.B. Lösung I) getrennt.



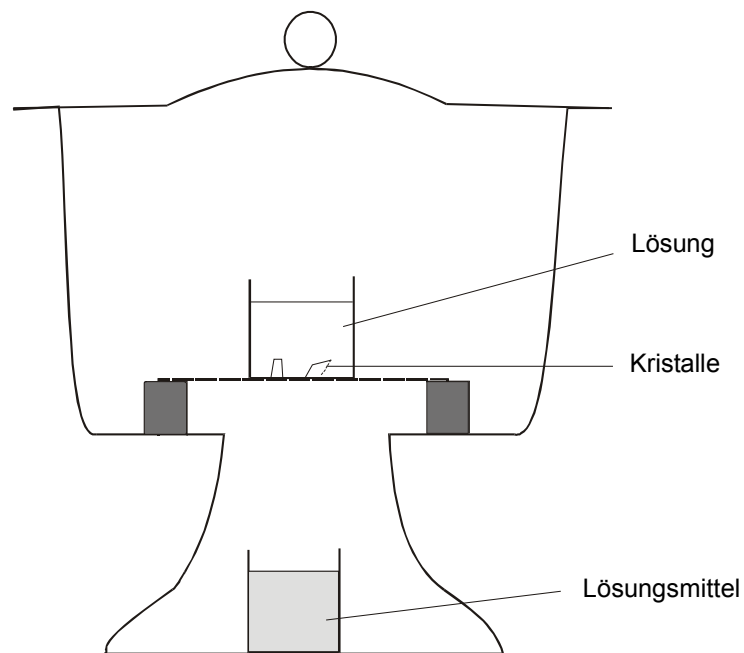
**Abbildung 2-23:** Diffusionskristallisation mit Membran<sup>[21]</sup>

Mit einem ähnlichen Versuchsaufbau kann auch ohne eine Membran gearbeitet werden. Hierbei wird die Lösung mit einem nichtmischbaren Lösungsmittel (die Substanz löst sich hierin nicht) überschichtet. An der Phasengrenzfläche diffundiert dann das Lösungsmittel in die Lösung und führt sehr langsam zur Übersättigung des Phasengrenzflächenvolumens und letztlich zur Keimbildung und anschließendem Kristallwachstum.



**Abbildung 2-24:** Diffusionskristallisation ohne Membran<sup>[21]</sup>

Ein anderer Versuchsaufbau nutzt unter Verwendung eines Fällungsmittels mit hohem Dampfdruck dessen Diffusion durch die Gasphase in die Lösung (Abbildung 2-25).



**Abbildung 2-25:** Kristallisation durch Diffusion eines Lösungsmittels durch die Gasphase<sup>[21]</sup>

### **3 Experimenteller Teil**

#### **3.1 CSD-Recherche und thermodynamische Daten**

Allen Untersuchungen voran ging eine CSD-Recherche (Cambridge Structural Database). In dieser Datenbank sind über 215 000 Einträge von Einkristallstrukturen organischer und metallorganischer Substanzen veröffentlicht.

In dieser Suche wurden nur Kristallstrukturen der reinen Sulfonamide und Chlatriate (pseudopolymorphe Formen), also keine Kokristalle, Polymere, metallorganische Verbindungen und ionische Verbindungen gesucht.

Die Recherche ergab 50 Kristallstrukturen polymorpher Sulfonamide, sechs Hydrate und weiterhin 19 Solvate. In der Übersichtstabelle sind die thermodynamischen Daten bereits untersuchter Sulfonamide aufgeführt.

**Tabelle 3-1:** Übersichtstabelle der thermodynamischen Daten bereits untersuchter Sulfonamide

Substanz und Formel	Übergang	T <sub>p</sub> [K]	T <sub>i</sub> [K]	ΔH <sub>i</sub> [kJ/Mol]	Modifikationen	St.	T <sub>f</sub> [K]	ΔH <sub>f</sub> [kJ/Mol]	ρ [g/cm <sup>3</sup> ]
Chlorpropamid C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	V → IV	-	~ 330	+	I	c	402	22.0 ± 0.8	1.39
	V → III M	-	~ 330	-1.8 ± 0.2	II	e	398.5	20.1 ± 0.6	1.40
	V → II E	~320	—	+2	III	a	395 - 396		1.47
	V → I E	< a.t.	—	~+0.3	IV	b	392 - 395		
	IV → III M	—	—	~-1.7	V	d	< 391		
	IV → II E	> 350	—	+2					
	IV → I E	> 320	~ 380	~+0.4					
	III → II E	> 350	—	+4					
	III → I E	> 330	~ 380	+2.1 ± 0.3					
	II → I M	—	—	-1.9 ± 1.0					
Sulfaethidol C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	II → I m	—		-4.5 ± 1	I	a	461	27.5 ± 1	
					II	b	454	23 ± 1	
Sulfabenzamid <sup>a</sup> C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S			—		I		454	26.8 ± 0.3	
			—		II			26.6 ± 0.4	
			endo 445 exo 449		III			29.2 ± 0.7	1.425
			446		IV			24.1 ± 0.4	
Sulfamethazin <sup>a</sup> C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S					I		470	32.7 ± 1.3	1.424
Sulfisoxazol <sup>a</sup> C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S			418	1.2 ± 0.05	I	b	469	31.1 ± 0.3	1.418
					II	a		31.5 ± 0.8	
Sulfamethoxazol <sup>a</sup> C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	II → I		439		I		443	24.4 ± 0.5	1.492
	III → I		396	1.9 ± 0.04	II			25.1 ± 1.5	1.415
					III			22.9 ± 0.6	
Sulfamethoxypyridazin C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	III → II m	—	420	-1	I	a	453 - 455	32.0 ± 0.2	1.416
	III → I M	—	410	-2	II	b	431 - 433		
	II → I m			-0.7 ± 0.2	III	c	428 - 429		

Substanz und Formel	Übergang	T <sub>p</sub> [K]	T <sub>t</sub> [K]	ΔH <sub>t</sub> [kJ/Mol]	Modifikationen	St	T <sub>f</sub> [K]	ΔH <sub>f</sub> [kJ/Mol]	ρ [g/cm <sup>3</sup> ]
Sulfaguanidin C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	II → I E	340 ± 30	446	3.5	I II III	b a c	460 - 464 447 - 449 416 - 418	29.5 ± 0.6	1.49 1.62
Sulfamoxol C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	III → II M III → I M II → I E	~ 330	400 440	-4.4 ± 0.2 -1.8 ± 0.2 +2.6 ± 0.1	I II III	b a c	473 - 476 461 - 468 450 - 453	25.0 ± 3	1.352
Sulfanilamid C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	III → II III → I E II → I E	~340 353	370 380	0.29 ± 0.05 2.06 ± 0.04 1.77 ± 0.03	I II III	c a b	438 429 426	24.1 ± 0.2	1.486 1.506 1.479
Sulfapyridin C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	V → IV E V → III m V → I M IV → III M IV → I M III → I m	425 ± 5 — — — — —	400 370 440	3.3 ± 0.5 -0.9 ± 0.5 -3.2 ± 0.4 -4.2 ± 0.4 -6.5 ± 0.3 -2.3 ± 0.2	I II* III IV V VI*	a  b d c e	465 458 452 449 447 440	36.5 ± 1.3	1.437 — — — 1.458 —
Sulfathiazol C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	IIB → IIA M IIB → I E IIA → I E	— >a.t. 368	~430 ~430	<i>n.s.</i> 6.74 ± 0.11 6.74 ± 0.11	I IIA IIB	c a b	475 448 < 440	26.5 ± 0.3	1.50 1.57 1.55
Sulfathioharnstoff C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	III → II m III → I e II → I E	— < a.t. 297	380 ~390	-3.0 ± 0.4 0.7 ± 0.2 3.7 ± 0.3	I II III	b a c	451 - 454 441 - 444 < 440		
Sulfazamet C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	II → I M	—		-4.4 ± 1.4	I II	a b	455 - 458 449 - 451	34.5 ± 0.3 30.1 ± 1.3	
Tolbutamid C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	IV → III M IV → II M IV → I M III → II E III → I E II → I e	— — — 390 < a.t. < a.t.	354 350	~-8.3 ~-8.2 -6.0 ± 1.0 <i>n.s.</i> 2.3 ± 0.1 2.2 ± 0.2	I II III IV	a c b d	400 390 387 - 390 379		

entnommen aus: Burger/Ramberger "On the Polymorphism of Pharmaceuticals and Other Molecular Crystals II, *Mikrochimica Acta*, 1979 II, 273ff

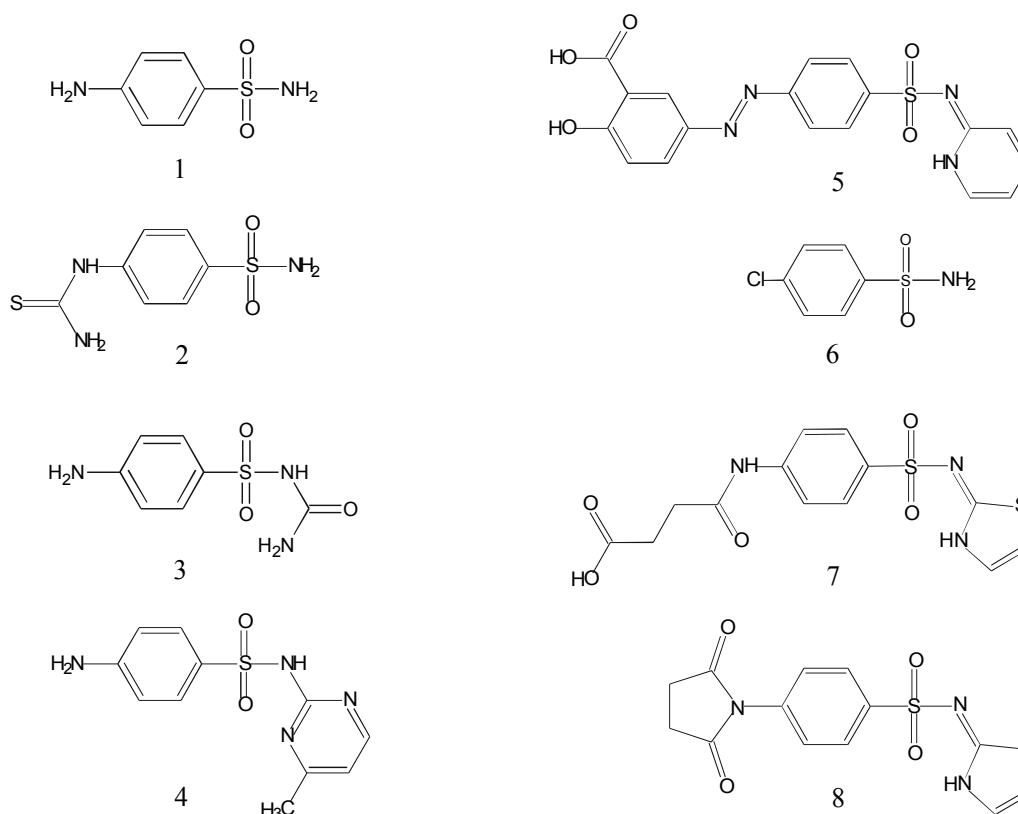
a: entnommen aus Yang/Guillory: " Polymorphism of Sulfonamides", *J. Pharm. Sci.*, 61, 1972, 26-40

E	enantiotrop
e	wahrscheinlich enantiotrop
M	monotrop
m	wahrscheinlich monotrop
$T_p$ [K]	Umwandlungstemperatur
$T_t$ [K]	tatsächliche Umwandlungstemperatur
$\Delta H_t$ [kJ/Mol]	Umwandlungsenthalpie
St.	Stabilität (in alphabetischer Reihenfolge > steigende Stabilität)
$T_f$ [K]	Schmelztemperatur
$\Delta H_f$ [kJ/Mol]	Schmelzenthalpie
$\rho$ [g/cm <sup>3</sup> ]	Dichte



### 3.2 Untersuchte Verbindungen

Das erste Sulfonamid, das in dieser Arbeit untersucht wurde, ist gleichzeitig Grundgerüst aller Sulfonamide, das Sulfanilamid (**1**). Zu den Sulfanilamid-Derivaten mit nicht-cyclischen Strukturkomponenten gehören unter anderem die Verbindungen 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff (**2**) und Sulfanilharnstoff (**3**).



**Abbildung 3-1:** In dieser Arbeit untersuchte Verbindungen

Unter den Fünfring-Heterocyclen erschien das Thiazolderivat Succinylsulfathiazol (**7**) von besonderem Interesse, da hier bislang nur das Monohydrat (Handelsware) strukturell untersucht wurde. Aus den Untersuchungen folgte zufällig die Darstellung des bisher noch unbekannten Anhydro-succinylsulfathiazols (**8**).

Aus den Derivaten mit Sechsring-Heterocyclen wurde das Sulfamerazin (**4**) und das Salazosulfapyridin oder Sulfasalazin (**5**) ausgewählt.

### 3.3 Angewendete Methoden

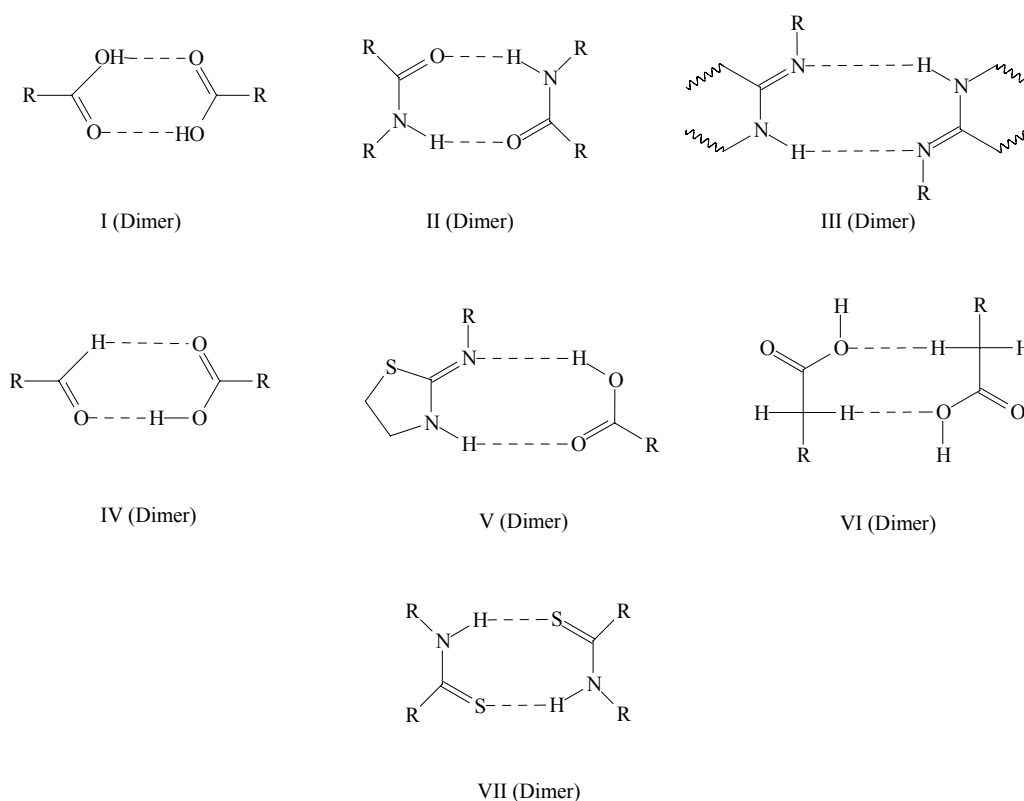
Zur Charakterisierung der erzeugten Modifikationen wurden die Methoden der Thermischen Analyse (DSC-Messungen) sowie Methoden der Röntgenbeugung, also die Pulverdiffraktometrie und die Einkristallröntgenstrukturanalyse benutzt. Zur Untersuchung des Phänomens der Tautomerie der Verbindungen **5**, **7** und **8** wurden zusätzliche Festkörper-NMR-spektroskopische Messungen durchgeführt. Da es sich nicht um isotopenangereicherte Verbindungen handelte, konnten insbesondere mit der  $^{15}\text{N}$ -NMR-Spektroskopie keine klärenden Resultate erzielt werden. Auch die Untersuchung der Elektronendichte zwischen den in Frage kommenden C-N-Bindungen, um eine indirekte Zuordnung der Wasserstoffatome zu erreichen, führte zu keinem Ergebnis. Von IR-spektroskopischen Messungen wurde für die in Frage kommenden Verbindungen abgesehen, da es sich insbesondere im Fall der Solvate des SST und ASST, um sehr instabile Verbindungen handelte. Ferner können sich durch die Probenpräparation Modifikationsumwandlungen ergeben, die zu falschen Annahmen führen.

### 3.4 Verwendete Lösungsmittel

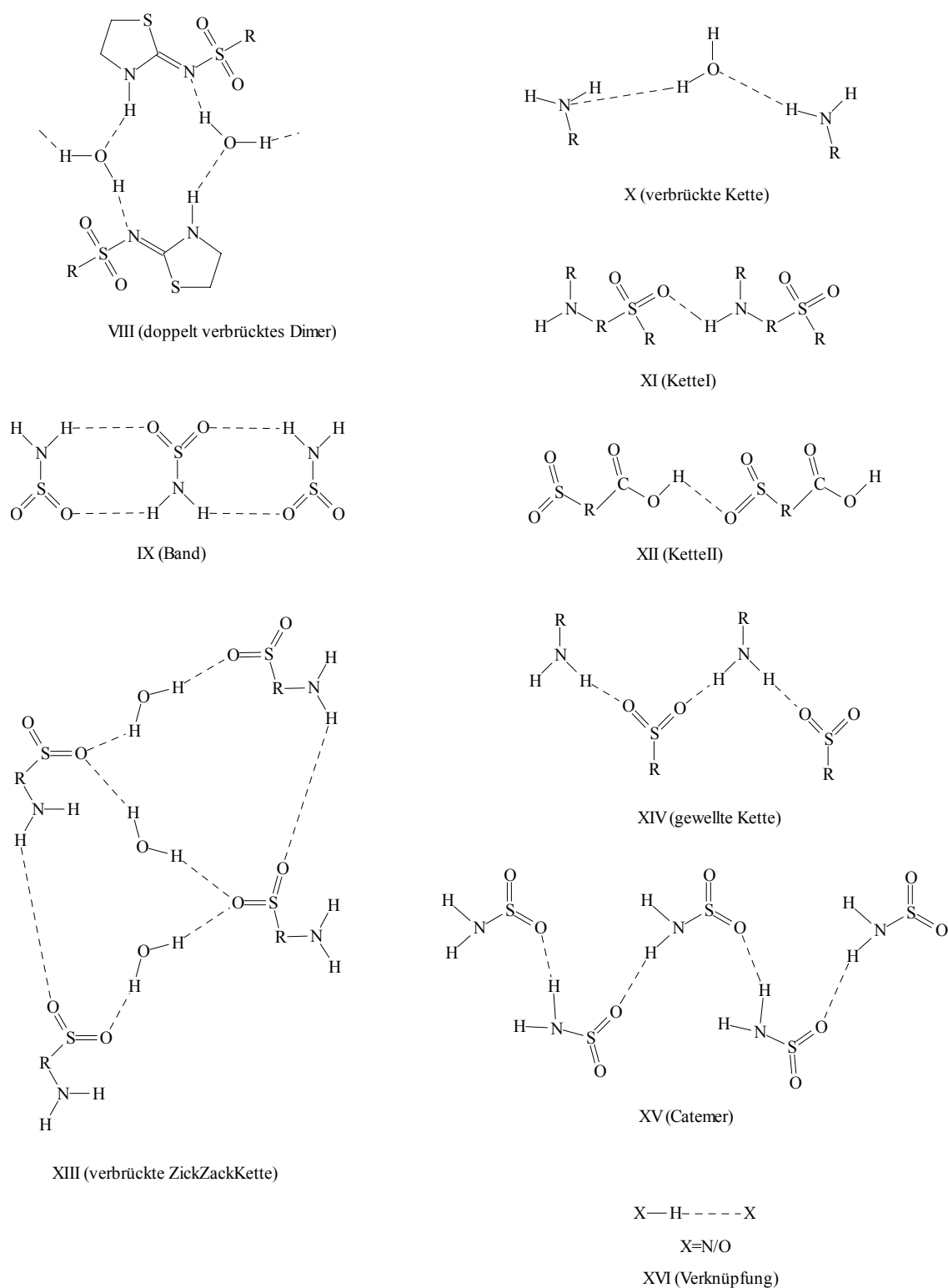
Die Kristallisationsversuche wurden mit folgenden Lösungsmitteln (p.a.) durchgeführt: Ethanol, Methanol, Isopropylalkohol, Toluol, Ammoniak, Acetonitril, Ethylacetat, Aceton und Wasser.

## 4 Untersuchungsergebnisse

Die in diesem Teil der Arbeit zu diskutierenden Kristallpackungen beziehen sich in erster Linie auf neu gefundene Kristallstrukturen bzw. Modifikationen. In der Diskussion werden dann die Kristallpackungen und Motive der Modifikationen, soweit möglich, einer vergleichenden Betrachtung unterzogen. Es sollen hier nur die starken Wechselwirkungen in den Kristallpackungen betrachtet werden. Hierzu zählen bei den Sulfonamiden in erster Linie die N–H····O-, N–H····N-, O–H····O- und O–H····N-Brückenbindungen. Aus diesen intermolekularen Wechselwirkungen entstehen die verschiedensten supramolekularen Struktur motive, auch supramolekulare Synthone genannt. Die ursprüngliche Definition eines Synthons stammt von Corey und ist so allgemein und flexibel, daß sie heute nach mehr als 30 Jahren noch immer mit der gleichen Bedeutung angewendet werden kann. So sind Synthone ....“structural units within molecules which can be formed and/or assembled by known or conceivable synthetic operations“ oder „Synthone sind Struktureinheiten in Molekülen, die über bekannte oder entworfene Syntheseschritte durch intermolekulare Wechselwirkungen gebildet und/oder zusammengesetzt werden können“. <sup>16</sup> Die Struktur motive, die sich aus den in dieser Arbeit untersuchten Verbindungen herleiten lassen, sind in der folgenden Übersicht zusammengestellt.



**Abbildung 4-1:** Struktur motive, der in dieser Arbeit untersuchten Sulfonamide



**Abbildung 4-2:** Struktur motive der in dieser Arbeit untersuchten Sulfonamide

Die in den Kristallpackungen gefundenen Struktur motive werden in den Tabellen im Diskussionsteil aufgelistet.

## 4.1 Sulfanilamid

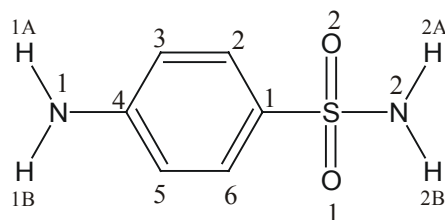


Abbildung 4-3: Sulfanilamid (1)

### 4.1.1 Derzeitiger Kenntnisstand

Über das Sulfanilamid gibt es eine Vielzahl von Untersuchungen. Die ersten kristallographischen Untersuchungen an drei polymorphen Formen des Sulfanilamids wurden bereits 1941 von *Watanabe* durchgeführt.<sup>62</sup> Danach hatten sich eine Vielzahl verschiedener Arbeitskreise diesem Sulfonamid zugewandt. Als Übersichtsartikel sei hier auf die Arbeit von *Burger* verwiesen.<sup>[25]</sup>

Die Handelsware entspricht der Modifikation I mit Beimengungen der Modifikation II.

### 4.1.2 Herstellung der Modifikationen

Bisher sind drei Modifikationen und ein Hydrat durch Einkristallstrukturuntersuchungen aufgeklärt worden. Im Rahmen dieser Arbeit konnten eine weitere Modifikation (IV) und ein zweites Hydrat (HII) hergestellt werden. Es wird zwar in der Literatur von Lin<sup>[26]</sup> auf eine vierte Kristallform hingewiesen, dessen DSC-Kurve dort angegeben wird, aber eine eindeutige Übereinstimmung mit der in dieser Arbeit hergestellten Form kann nicht überprüft werden, da die vorhandene Substanzmenge sich auf einige Kristalle belief und keine weiteren Untersuchungen zuließ.

Die neue Modifikation des Sulfanilamids entsteht bei der Hydrolyse des Kaliumsalzes des Sulfanilharnstoffs in verdünnter Salzsäure bei erhöhter Temperatur. Eigentliches Ziel dieser Reaktion war die Darstellung verschiedener Modifikationen des Sulfanilharnstoffs. Als einziges Produkt konnten jedoch nur einige Kristalle der neuen Modifikation IV des Sulfanilamids isoliert werden, die jedoch nicht zu einer vollständigen Charakterisierung ausreichten.

Der Versuch, diese Modifikation direkt aus Sulfanilamid herzustellen, führte immer wieder nur zur Modifikation I. Es ist allerdings eine bekannte Tatsache, daß die Bildung bestimmter Modifikationen infolge vorhandener spezifischer Keime nicht erzwungen werden kann. Ein

Faktum, auf das im Zusammenhang mit Löslichkeitsuntersuchungen am Sulfathioharnstoff hingewiesen wurde.<sup>[27]</sup>

Das Monohydrat HII entstand beim Umkristallisieren des Sulfanilharnstoffs. Hierzu wurde Sulfanilharnstoff in Wasser in der Hitze gelöst und die Lösung bei 8°C kristallisiert. Offensichtlich zersetzte sich die Substanz und bildete Sulfanilamid-Monohydrat HII. Diese Kristallform ist so instabil, daß die Vermessung des Einkristalls nur in einer Kapillare über einer Wassersäule vorgenommen werden konnte.

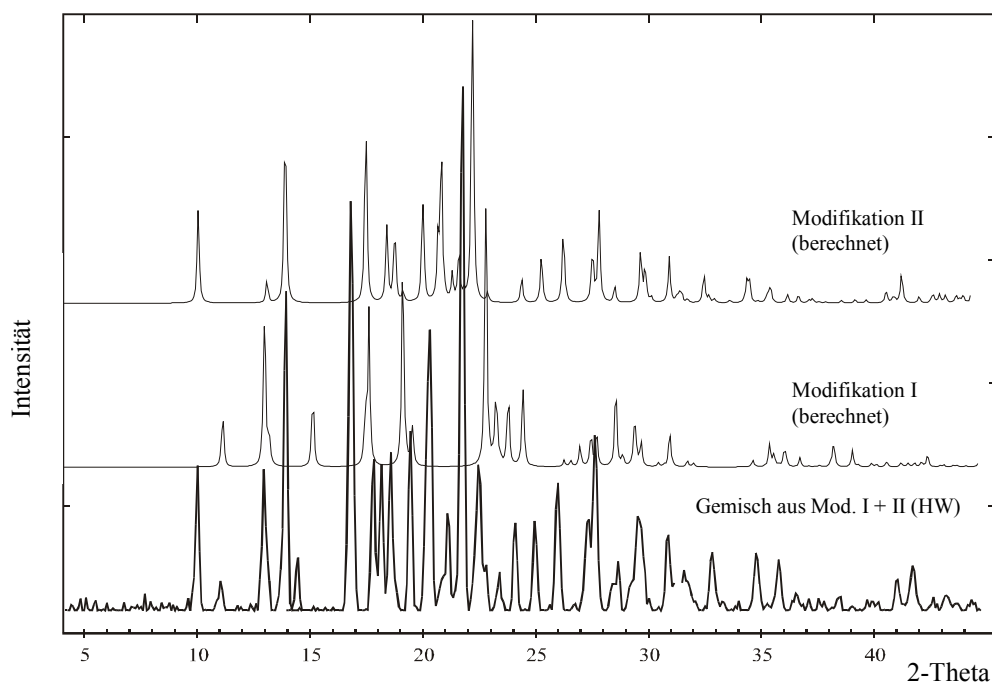
#### **4.1.3 Thermoanalyse**

Die Thermoanalyse der Modifikation IV konnte nicht durchgeführt werden, da nicht genügend Material zur Verfügung stand. Auf die Darstellung der DSC-Diagramme der bereits bekannten Modifikationen wurde hier verzichtet. Sie können der Literatur entnommen werden.<sup>[26]</sup> In dieser Literaturstelle wird auch das DSC einer vierten Form ( $\delta$ -Form) angegeben. An dieser Stelle kann allerdings nicht bestätigt werden, ob die in dieser Arbeit hergestellte Form mit der in der Literatur angegebenen übereinstimmt.

#### **4.1.4 Pulverdiffraktometrie**

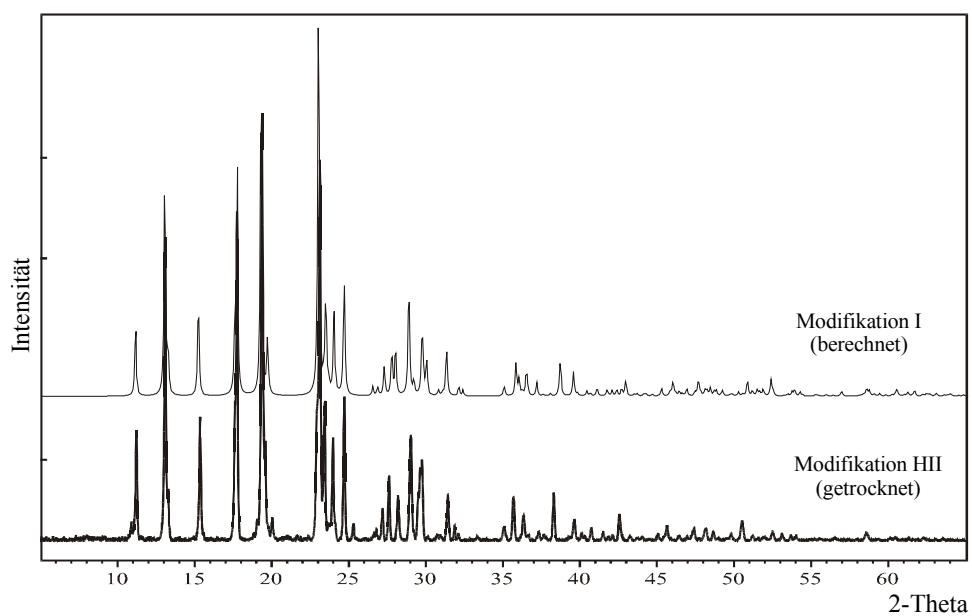
Bei dem Handelsprodukt des Sulfanilamids handelt es sich um ein Gemisch aus den Modifikationen I und II. Dies zeigt ein Vergleich der Pulverdiffraktogramme des Handelsproduktes mit den berechneten Pulverdiffraktogrammen der Modifikationen I und II. Dies kann eine Folge der mechanischen Bearbeitung (z.B. Mahlprozesse) während des Produktionsprozesses sein. Junginger berichtete sogar über eine zumindest teilweise Umwandlung der Modifikation I beim Verreiben in einem Mörser.<sup>[28]</sup> Zur Modifikationsumwandlung wird offensichtlich nur ein geringer Energiebetrag in Form mechanischer Arbeit benötigt.

---



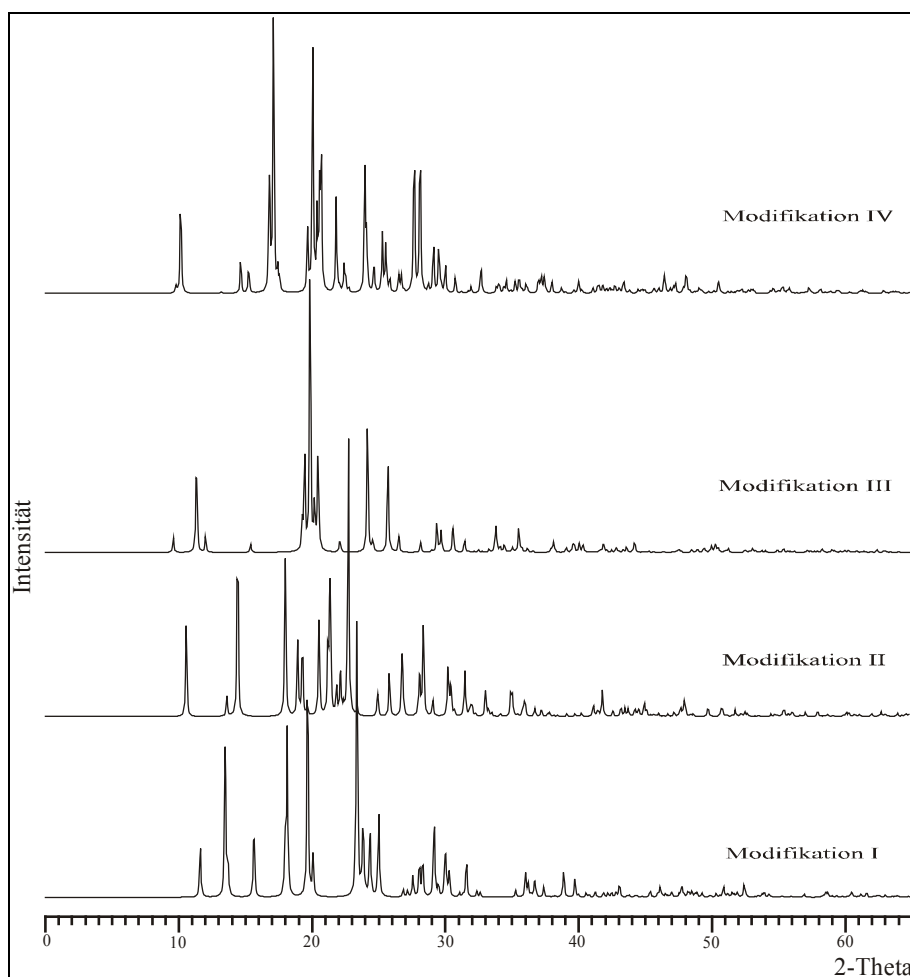
**Abbildung 4-4:** Vergleich der Handelsware mit den berechneten Diffraktogrammen der Kristallformen I und II.

Das Pulverdiffraktogramm der Modifikation HII konnte nicht erhalten werden, da das Hydrat sehr instabil ist. Das Diffraktogramm der getrockneten Substanz stimmt mit dem der Modifikation I überein.



**Abbildung 4-5:** Vergleich der Kristallform I mit dem getrockneten Hydrat H II

Zum Vergleich sind in Abbildung 4-6 die berechneten Pulverdiffraktogramme von allen vier polymorphen Formen des Sulfanilamids aufgeführt.



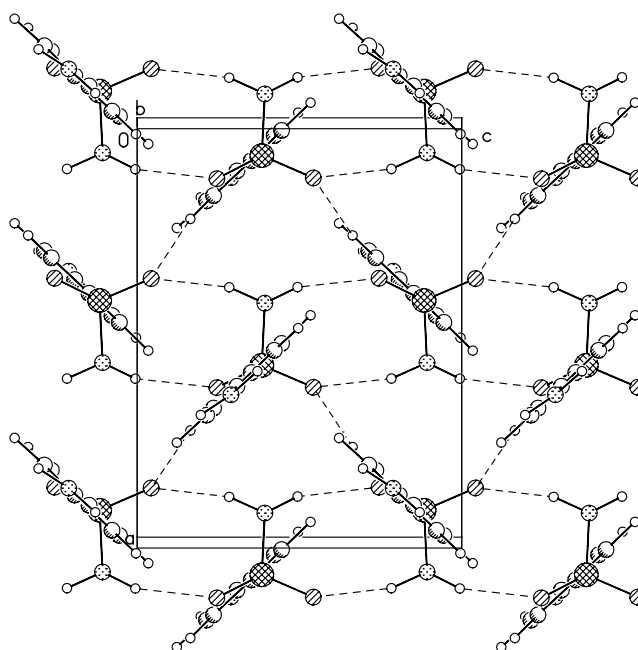
**Abbildung 4-6:** Vergleich der berechneten Diffraktogramme aller vier bekannten Modifikationen des Sulfanilamids



#### 4.1.5 Beschreibung der Kristallstruktur der Modifikationen IV

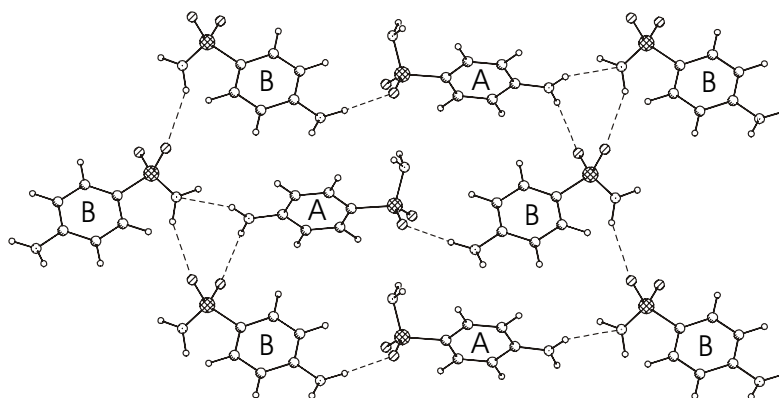
Die Modifikation IV kristallisiert in der Raumgruppe  $Pca2_1$  und enthält zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit, nachfolgend mit A und B bezeichnet.

Molekül A bildet eine Bandstruktur aus  $N-H\cdots O$ -Bindungen entlang der (020)-Ebene. Sie setzen sich entlang der  $2_1$ -Achse in [001]-Richtung fort. Die Bandstruktur wird durch zwei unterschiedliche  $N-H\cdots O$ -Kontakte gebildet ( $2.10 \text{ \AA}/156^\circ$  und  $1.99 \text{ \AA}/161^\circ$ /Synthon IX). Hierbei ist grundsätzlich der Abstand zwischen einem Wasserstoffatom und dem entsprechenden Akzeptoratom gemeint. Die Bänder sind miteinander über schwache  $C-H\cdots O$ -Wechselwirkungen verbunden (Abbildung 4-7).



**Abbildung 4-7:** Bandstruktur der Modifikation IV (A-Moleküle); Blick entlang [010]

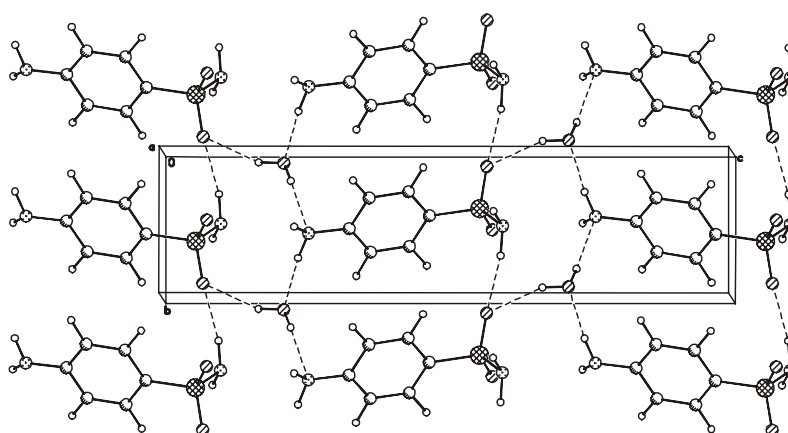
Die A- und B-Moleküle sind entlang der [010]-Achse mittels  $N-H_{Anil}\cdots O_{Sulfo}$ -Brücken verbunden ( $2.14 \text{ \AA}/168^\circ$ /SynthonXVI), bei der das Molekül B als Donor und das Molekül A als Akzeptor fungiert. Molekül B hingegen bildet eine Kettenstruktur parallel der [100]-Achse ( $2.51 \text{ \AA}/152^\circ$ /Synthon XI).



**Abbildung 4-8:** Sulfanilamid, Modifikation IV; Blick entlang [001]

#### 4.1.6 Beschreibung der Kristallstruktur des Hydrats II

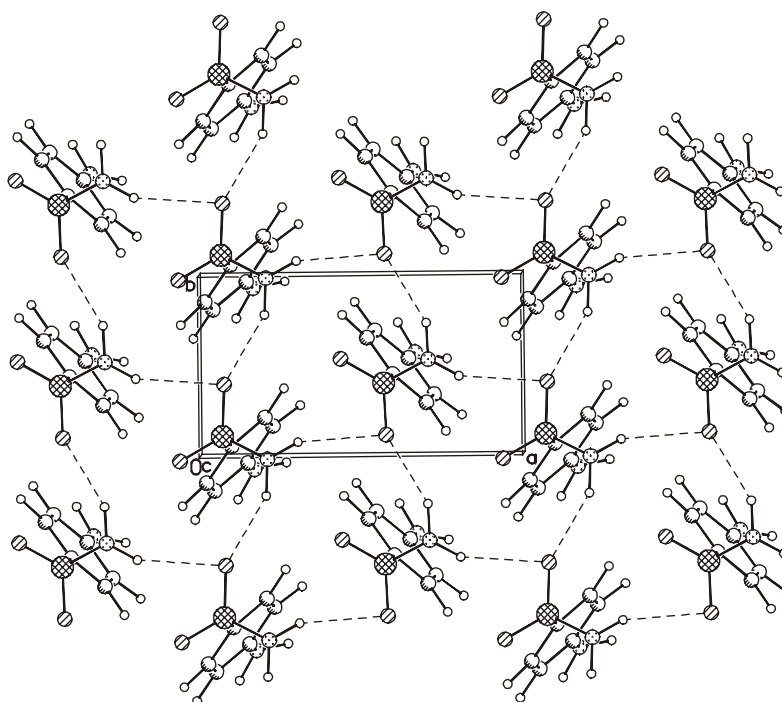
Diese pseudopolymorphe Kristallform des Sulfanilamids kristallisiert in der Raumgruppe  $Pna2_1$  mit einem Sulfanilamidmolekül und einem Wassermolekül in der asymmetrischen Einheit. Abbildung 4-9 zeigt die Kristallpackung in Blickrichtung entlang der [100]-Achse. Die Phenylringe sind in Säulen (Stapel) entlang der [010]-Achse koplanar zueinander angeordnet. Innerhalb der Stapel sind die Moleküle über  $N-H\cdots O$ -Wasserstoffbrücken ( $2.27 \text{ \AA}/150^\circ$ ) miteinander verknüpft. Dabei fungiert die Sulfogruppe als Akzeptor, während die Amidfunktion als Donor dient (Synthon XI). Zusätzlich sind die Moleküle innerhalb des Stapels über das Synthon X ( $2.09 \text{ \AA}/172^\circ$  und  $157^\circ$ ) verknüpft. Die Anillinfunktion wie auch das Hydratwasser sind an diesem Synthon als Akzeptor und als Donator beteiligt. Außerdem sind die Stapel über eine starke  $O-H_w\cdots O$ -Brücke ( $2.09 \text{ \AA}/148^\circ$ /Synthon XVI) miteinander verbunden.



**Abbildung 4-9:** Kristallpackung von Sulfanilamid-Hydrat II, Blickrichtung entlang [100]

Weiterhin bildet das Sauerstoffatom des Hydratwassers eine  $\text{N-H}\cdots\text{O}_w$  – Wasserstoffbrückenbindung ( $2.13 \text{ \AA}/163^\circ/\text{Synthon X}$ ), die die Säulen bzw. Stapel in Richtung der  $[100]$ –Achse miteinander verbindet. Diese ist in der obigen Ansicht aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet.

Die Abbildung 4-10 zeigt einen Ausschnitt aus der Kristallpackung mit Blick entlang der  $[001]$ –Achse. Hier ist die Verknüpfung entlang der  $[010]$  – Achse durch eine zusätzliche  $\text{N-H}\cdots\text{O}$ –Kette ( $2.45 \text{ \AA}/153^\circ/\text{Synthon XI}$ ) zu sehen.



**Abbildung 4-10:** Kristallpackung von Sulfanilamid-Hydrat II, Blickrichtung entlang  $[001]$

### 4.1.7 Ergebnisse und Diskussion

Bisher sind vom Sulfanilamid in der Literatur die Einkristallstrukturen von drei polymorphen Modifikationen und einer pseudopolymorphen Hydratform beschrieben.<sup>[29],[30],[31],[32]</sup> In dieser Arbeit konnte eine weitere Modifikation und ein zweites pseudopolymorphes Hydrat kristallisiert und durch Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert werden. Eine Aufstellung der Zelldaten aller Kristallformen und der energetischen Daten ist in Tabelle 4-1 wiedergegeben. Die fett geschriebenen Daten gehören zu den in dieser Arbeit hergestellten neuen Kristallformen.

**Tabelle 4-1:** Zelldaten und energetische Daten aller Kristallformen des Sulfanilamids

Modifikationen	I	II	III	IV	HI	HII
<i>a</i>	9.36	9.08	5.76	<b>10.59</b>	6.02	<b>8.88</b>
<i>b</i>	12.95	8.86	14.78	<b>17.51</b>	7.36	<b>4.98</b>
<i>c</i>	7.82	10.11	18.61	<b>8.19</b>	19.26	<b>19.38</b>
$\alpha$	90	90	90	<b>90</b>	90	<b>90</b>
$\beta$	127.1	111.3	90	<b>90</b>	90	<b>90</b>
$\gamma$	90	90	90	<b>90</b>	90	<b>90</b>
Volumen [ $\text{\AA}^3$ ]	756	757.5	1534.6	<b>1519.7</b>	853.0	<b>856.8</b>
Dichte [ $\text{g/cm}^3$ ]	1.492	1.513	1.486	<b>1.505</b>	1.480	<b>1.475</b>
RG	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	<i>Pbca</i>	<b><i>Pca2<sub>1</sub></i></b>	<i>P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub></i>	<b><i>Pna2<sub>1</sub></i></b>
Z	4	4	8	<b>8</b>	4	<b>4</b>
Meßtemperatur [ $^{\circ}\text{C}$ ]	22	22	22	<b>22</b>	22	<b>22</b>
Energetische Daten						
Schmelzpunkt [ $^{\circ}\text{C}$ ] DSC	165	156	153	<b>147<sup>1</sup></b>	—	—
Schmelzwärme [ $\text{kJ/Mol}$ ]	24.1	—	—	—	—	—
Schmelzwärme <sub>ber.</sub> [ $\text{kJ/Mol}$ ] <sup>2</sup>	—	25.9	26.2	—	—	—
Umwandlungswärme [ $\text{kJ/Mol}$ ] <sup>3</sup>	—	1.77	2.06	—	—	—
Packungsenergie [ $\text{kJ/Mol}$ ]	-95.0	-192.1	-110.2	<b>-133.1</b>	-118.0	<b>-208.4</b>
Packungskoeffizient [%]	71.3	72.2	71.2	<b>71.7</b>	71.0	<b>71.9</b>

Die neue Kristallform (IV) besitzt mit  $147^{\circ}\text{C}$  den niedrigsten Schmelzpunkt im Vergleich zu den anderen wasserfreien Kristallformen, gleichzeitig weist sie mit  $1.505 \text{ g/cm}^3$  eine höhere Dichte als die Modifikationen I und III auf. Somit sollte die Modifikation IV enantiotrop zu den Modifikationen I und III sein.

<sup>1</sup> Der Schmelzpunkt wurde mit einem Heizblock (Fa. Gallenkamp) bestimmt.

<sup>2</sup> Die Berechnung erfolgte durch Addition der jeweiligen Umwandlungswärmen und der Schmelzwärme der Mod. I

<sup>3</sup> [25]

Die Verwendung der Schmelzpunkte und Dichten zur Bildung eines E/T-Diagramms (Abbildung 4-11) unter Berücksichtigung der Dichteregeln zeigt, daß die Modifikation IV ein enantiotropes System mit den Modifikationen I und III bilden sollte. In Abbildung 4-11 sind die Umwandlungspunkte an der Temperaturachse mit  $T_{u\text{ I,IV}}$  und  $T_{u\text{ III,IV}}$  beschrieben. Außerdem ist diesem Diagramm zu entnehmen, daß die Modifikationen I und II enantiotrop, aber zu Modifikation III monotrop sind. Diese Beobachtung stimmt mit der Literatur überein.<sup>[25]</sup> Nach Arbeiten von *Kuhnert-Brandstätter* zeigen die Modifikationen I und II im Thermomikroskop differente Umwandlungstemperaturen zwischen 115° und 145°C, je nach Aufheizgeschwindigkeit und Korngröße. Der tatsächliche Umwandlungspunkt sollte nach *Kuhnert-Brandstätter* zwischen 75 und 95°C liegen.<sup>[33]</sup>

Über die Frage nach den Umwandlungspunkten von Modifikation IV zu I und III können nur Vermutungen angestellt werden. Sie liegen offensichtlich unter dem Umwandlungspunkt von I nach II.

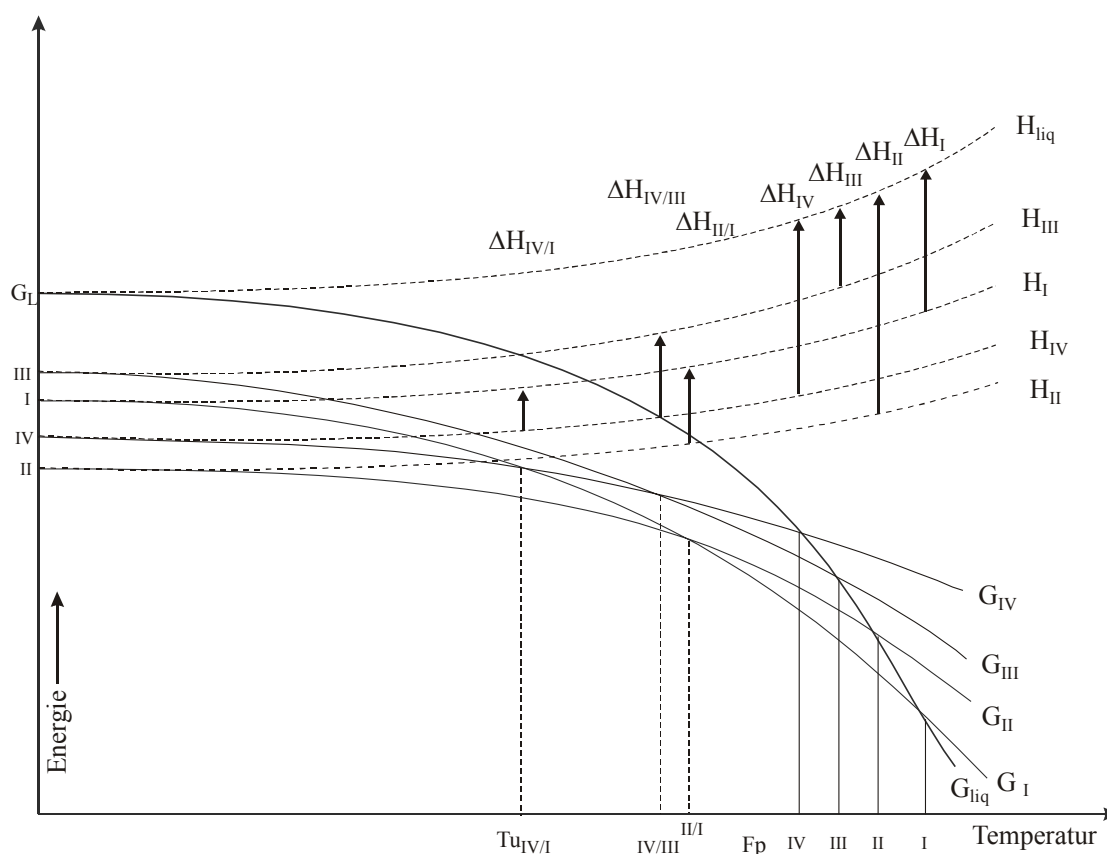




Abbildung 4-11: E/T-Diagramm der polymorphen Formen des Sulfanilamids

Thermoanalytische Untersuchungen zur Bestimmung der Umwandlungstemperatur und –enthalpie konnten hier aufgrund des Vorliegens nur einiger Kristalle nicht durchgeführt werden. Somit kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob es sich um die von *Lin*

beschriebene vierte Kristallform handelt.<sup>[26]</sup> Beim Vergleich der Struktur motive zeigt sich, daß die Modifikationen I, II, III und IV als gemeinsames Motiv N–H·····O–Ketten bilden, die in obiger Reihenfolge zunehmende intermolekulare Abstände aufweisen. Es sei allerdings angemerkt, daß bei der Modifikation III die intermolekularen Abstände nicht direkt vergleichbar sind. Die Protonen wurden idealisiert berechnet (ohne Richtungsvektoren), und damit sind die erhaltenen Abstände und Winkel nur Näherungswerte. Die neue Modifikation IV zeigt mit einer Bandstruktur ein neues Motiv. Eine Übersicht der in den Kristallpackungen gebildeten Struktur motive ist in der Tabelle 4-2 aufgeführt.

**Tabelle 4-2:** Motive und Brückenbindungslängen von Sulfanilamid

Modifikationen 	I	II	III <sup>4</sup>	IV
Motive [Å/°] 				
N-H - - - O <sub>Bänder</sub> [IX]				1.99/161 2.10/156
N-H - - - O <sub>Kette</sub> [XI]	2.01/167	2.11/151	2.47/108	2.51/153
N-H - - - O <sub>Dimer</sub> [II]	2.09/156			
N-H - - - O <sub>Verknüpfung</sub> [XVI]	2.32/152	2.06/170	2.27/140	2.14/168 2.42/134 2.38/121
N-H - - - N <sub>Verknüpfung</sub> [XVI]			2.57/149	
Schmelzpunkt [°C]	166.5	156	153	147
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.492	1.513	1.486	1.505
Packungskoeffizient [%]	71.3	72.2	71.2	71.7
Energie [kJ/Mol]	-95.0	-192.1	-110.2	-133.1

[ ]: Bezeichnung der Struktur motive

Im Gegensatz zu den polymorphen Modifikationen sind beide Hydrate des Sulfanilamids nur sehr kurze Zeit stabil. Die Dehydratisierung kann bereits kurze Zeit nach dem Herausnehmen aus der Mutterlauge durch Trübung der sonst klaren Kristalle beobachtet werden. Es zeigt sich ein ähnlicher Packungsaufbau bei beiden Hydraten (siehe Anhang). Beide bilden Stapel und sind über N–H·····O – Ketten verknüpft. Im H I liegen die Wassermoleküle zwischen den Stapeln, während sie in dem Hydrat II an der Bildung der verbrückten Ketten in den Stapeln beteiligt sind.

<sup>4</sup> Bei der Modifikation III wurden alle Wasserstoffatome berechnet, da sie in der Datenbank nicht hinterlegt waren. Somit geben diese Werte nur die ungefähren Brückenbindungslängen und -winkel wieder.

In beiden Hydratformen sind die Wassermoleküle mit allen Akzeptor- und Donorgruppen am Wasserstoffbrückenbindungsgerüst beteiligt. Dies hat aber offensichtlich keinen Einfluß auf die Stabilität der Hydrate. Das Hydrat II sollte demnach mit 208.4 kJ/Mol pro Molekül der Elementarzelle sogar wesentlich stabiler sein als das Hydrat I mit 118.0 kJ/Mol pro Molekül der Elementarzelle. Dieser Sachverhalt ist allerdings, wie oben bereits erwähnt, visuell nicht zu beobachten. Es stellt sich eine schnelle Eintrübung der klaren Kristalle ein, sobald sie der Mutterlauge entnommen werden. Vielleicht sind hierfür kinetische Gründe verantwortlich. Es werden im Vergleich zu den Modifikationen II und III keine wesentlichen Struktur motive ersetzt. Das Auftreten eines zusätzlichen Dimers in der Modifikation I sollte nicht wesentlich zur Stabilität beitragen. Dies bestätigten Arbeiten von Junginger, in denen er das Umwandlungsverhalten des Sulfanilamids durch mechanische Bearbeitung untersuchte.<sup>[28]</sup> Das bloße Mörsern der Modifikation I führte in den Versuchen zur Bildung signifikanter Mengen der Modifikation II. Die Betrachtung der Packungsenergien der beiden Modifikationen zeigt, daß zur Umwandlung der Modifikation I in II offensichtlich Energie in Form mechanischer Bearbeitung aufgewendet werden muß.

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten bestimmter Struktur motive bzw. der intermolekularen Abstände in diesen Motiven und dem polymorphen Verhalten kann hier nicht festgestellt werden.

---

## 4.2 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff

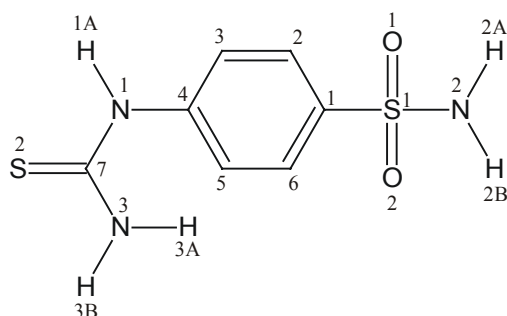


Abbildung 4-12: 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff (2)

### 4.2.1 Derzeitiger Kenntnisstand

Bislang wurden weder Strukturdaten dieser Verbindung publiziert, noch Untersuchungen zur Polymorphie beschrieben.

### 4.2.2 Synthese der Verbindung

Der 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff ist wie der Sulfanilharnstoff nicht im Handel erhältlich. Für Untersuchungen wurde die Verbindung synthetisiert. Dazu werden 17,2 g (0,1 mol) Sulfanilamid in einen 500-ml-Einhalskolben gegeben und in einem Gemisch von 140 ml Ethanol und 14 ml H<sub>2</sub>O gelöst. Dann werden 7,6 g (0,078 mol) KSCN zugefügt und zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Es entsteht ein gelblicher Niederschlag. Dieser wird abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

Die Verbindung wird in H<sub>2</sub>O gelöst und in der Kälte mit verdünnter Salzsäure hydrolysiert. Anschließend wird der entstandene Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Es entsteht 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff mit einer Ausbeute von ca. 83%.

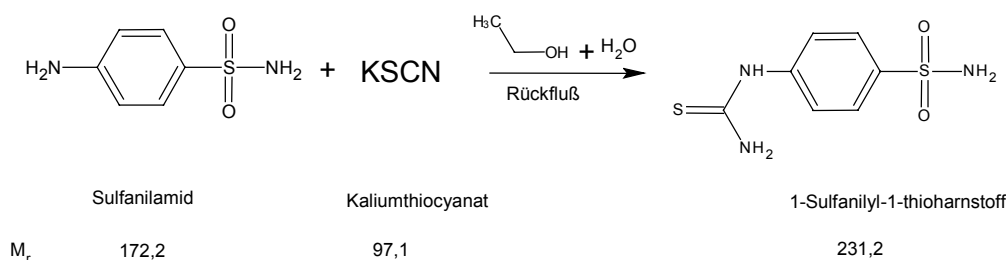


Abbildung 4-13: Umsetzung von Sulfanilamid mit Kaliumthioharnstoff zu Verbindung 2



### 4.2.3 Thermoanalyse

Die Thermoanalyse von Verbindung **2** zeigt einen scharfen Schmelzpeak bei 192.4°C mit einer *onset*-Temperatur von 187.9 °C. Die dabei entstehende Wärmetönung wurde mit 42.2 kJ/Mol bestimmt. Die Verbindung zeigt keinen Umwandlungspeak.

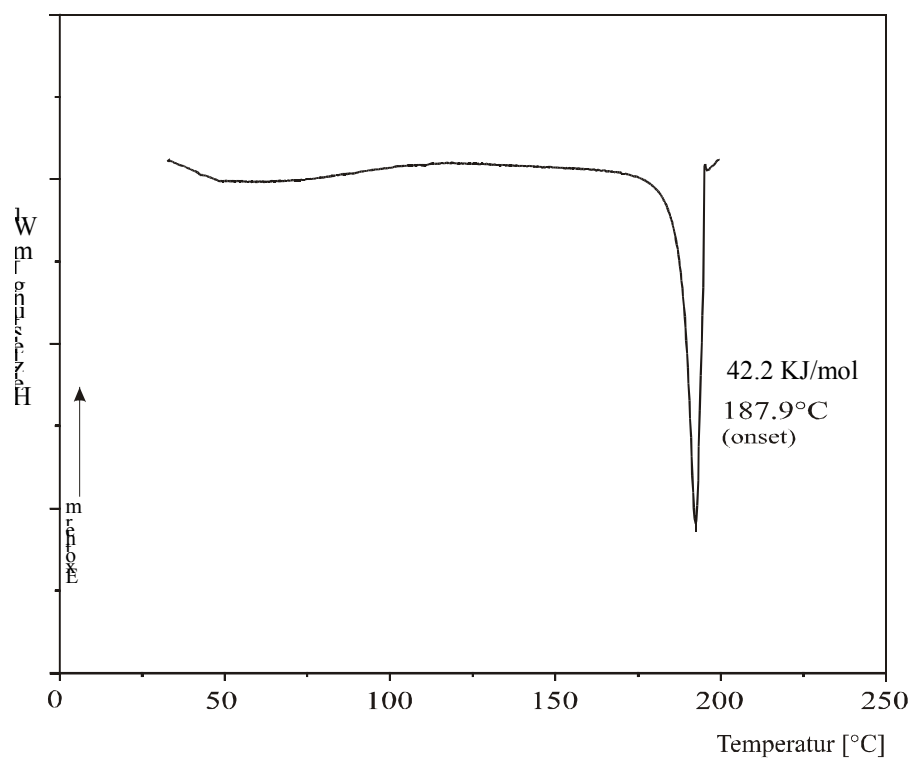
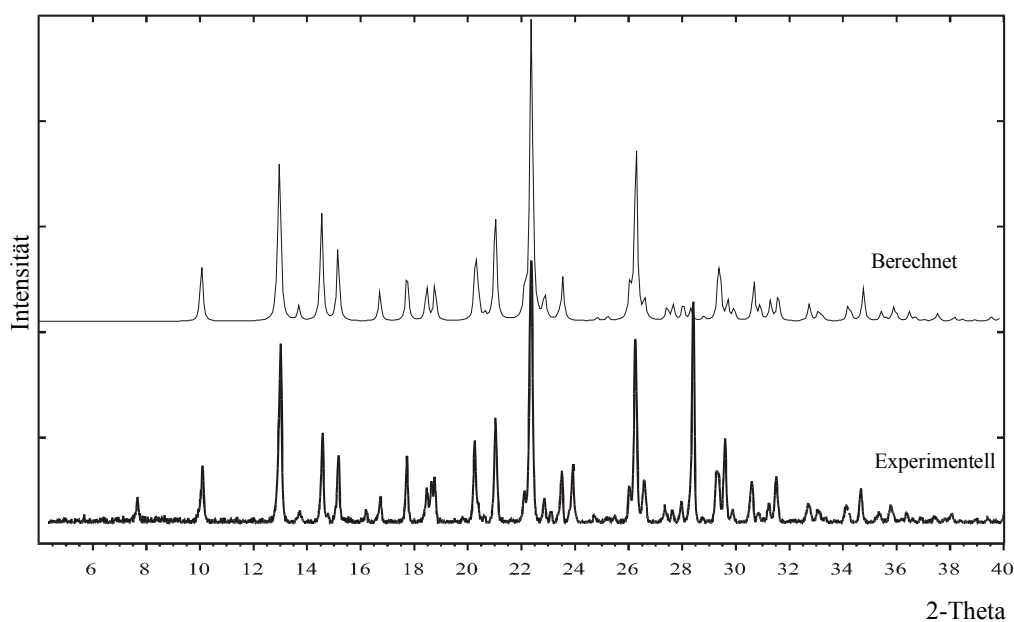


Abbildung 4-14: DSC-Kurve von 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff

#### 4.2.4 Pulverdiffraktometrie

In Abbildung 4-15 wird das experimentell ermittelte Diffraktogramm von **2** dem aus den Einkristallstrukturdaten berechneten gegenübergestellt. Es zeigt sich eine recht gute Übereinstimmung der Muster. Die zusätzlichen Peaks deuten auf eine eventuelle Verunreinigung oder eine Begleitmodifikation, die allerdings nicht isoliert werden konnte.



**Abbildung 4-15:** Vergleich des experimentellen mit dem berechneten Diffraktogramm von 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff

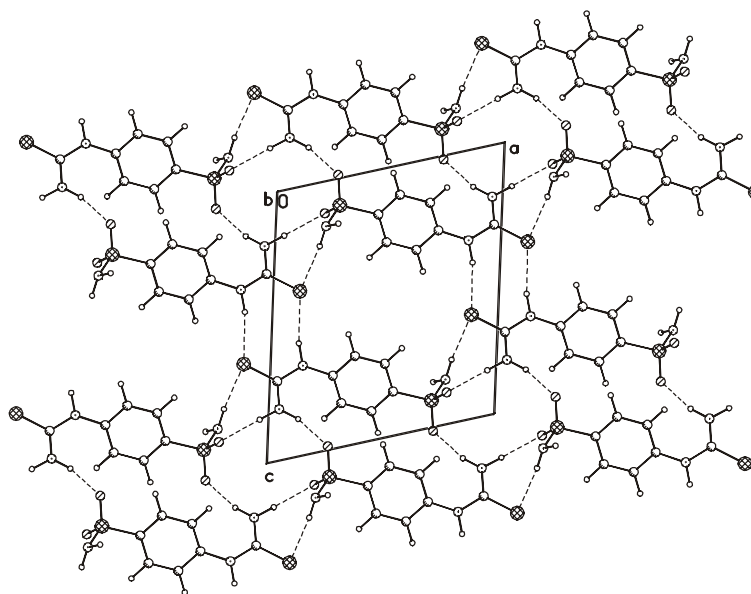
#### 4.2.5 Einkristallstruktur und Diskussion von 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff

Verbindung **2** kristallisiert in der Raumgruppe  $P2_1/n$  mit einem Molekül in der asymmetrischen Einheit. Die Strukturdaten können der Tabelle 4-3 entnommen werden.

**Tabelle 4-3:** Zelldaten und energetische Daten von 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff

<i>a</i>	10.38	$\alpha$	90.00
<i>b</i>	8.50	$\beta$	104.5
<i>c</i>	12.12	$\gamma$	90.00
Volumen [ $\text{\AA}^3$ ]	1035	Dichte [ $\text{g/cm}^3$ ]	1.484
Raumgruppe	$P2_1/n$	<i>Z</i>	4
Energetische Daten			
Schmelzpunkt [ $^{\circ}\text{C}$ ] DSC	192.3		
Schmelzwärme [kJ/Mol]	42.2		
Packungsenergie[kJ/Mol]	-240.2		
Packungskoeffizient [%]	67.8		

Das Hauptmotiv dieser Kristallpackung sind Bänder mit N–H····O-Kontakten (2.07 Å/169° und 2.05 Å/164°/Synthon XI), die parallel zu [100] verlaufen. Die Bänder sind weiter in Richtung der [001]-Achse über N–H····S-Dimere (2.68 Å/146°/Synthon VII) verknüpft. Diese komplexen Struktureinheiten setzen sich entlang der [010]-Achse fort und sind auch in dieser Richtung über schwache N–H····S- und C–H····N-Wechselwirkungen stabilisiert, die aus Gründen der Übersichtlichkeit in dem Packungsbild in Abbildung 4-16 nicht abgebildet sind.



**Abbildung 4-16:** Kristallpackung des 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoffs, Blickrichtung entlang der [010]-Achse

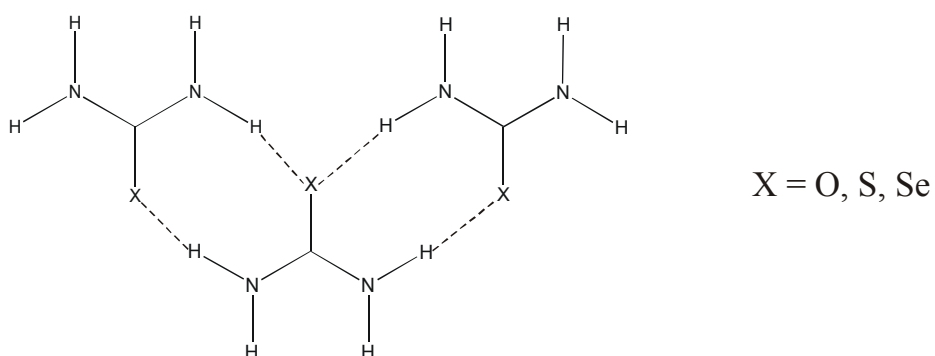
Eine Übersicht der Struktur motive aller Kristallformen von **2** sind in der Tabelle 4-4 aufgeführt.

**Tabelle 4-4:** Motive und Brückenbindungslängen von Sulfanilthioharnstoff

Motive	Abstand [Å]/ Winkel [°]
N-H····O <sub>Kette</sub> [XI]	2.07/169 2.05/164
N-H····S <sub>Dimer</sub> [VII]	2.68/146
N-H····S <sub>Verknüpfung</sub> [XVI]	2.45/172 2.39/164
C-H····N <sub>Verknüpfung</sub> [XVI]	2.58/141

Trotz einer Vielzahl durchgeführter Kristallisationsvarianten konnten keine weiteren polymorphen Formen hergestellt werden, was die Vermutung nahelegt, daß es sich hier um eine stabile Kristallform handelt.

Prinzipiell erscheinen weitere Modifikationen denkbar, da Beobachtungen von *Li* und *Mak*, *Thaimattam* oder *Steiner* zeigen, daß sich bei den Harnstoff- Thioharnstoff- und Selenharnstoffverbindungen häufig Bandstrukturen wie in (Abbildung 4-17) bilden können.<sup>[34], [35], [36]</sup> Aufgrund der Konformation der Verbindung **2** (C-N-C-S-Winkel 172.8°) sind Bandstrukturen diesen Typs möglich.



**Abbildung 4-17:** Bandstrukturen der Harnstoff- Thioharnstoff- und Selenharnstoffverbindungen

Auch andere Modifikationen, die durch unterschiedliche Konformation der Thioharnstoffseitenkette charakterisiert sind, erscheinen möglich.

Vom Strukturisomeren 1-Sulfanilyl-2-thioharnstoff werden drei Modifikationen in der Literatur beschrieben.<sup>[27]</sup> Gründe für das Auftreten mehrerer Modifikationen dieser Verbindung können allerdings nur Einkristallstrukturanalysen der Modifikationen geben. Es sind hier sicherlich unterschiedliche elektronische Einflüsse mitverantwortlich, die durch verschiedene Substitutionsstellen der Thiocarbamidseitenkette auftreten

### 4.3 Sulfanilharnstoff

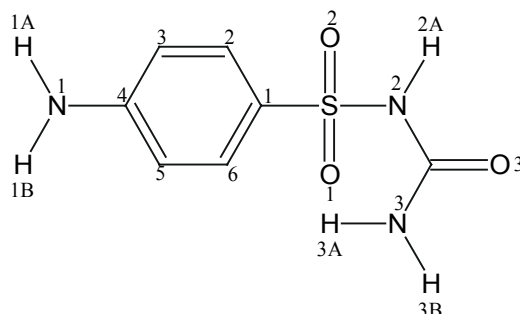


Abbildung 4-18: Sulfanilharnstoff (3)

#### 4.3.1 Derzeitiger Kenntnisstand

In der Literatur ist die Polymorphie des Sulfanilharnstoffs noch nicht beschrieben worden. Es gibt auch keinen Hinweis auf die Existenz von Einkristallstrukturuntersuchungen. Für die Durchführung weiterer Arbeiten wurde die Verbindung hergestellt.

#### 4.3.2 Synthese der Verbindung

Die Synthese erfolgt nach Gupta:<sup>[37]</sup>

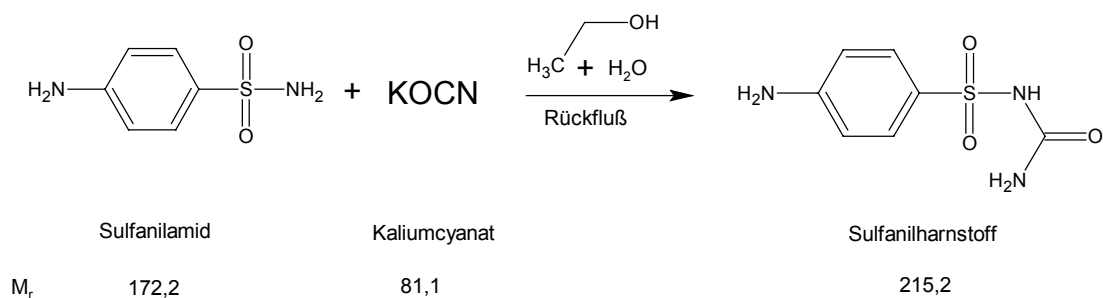


Abbildung 4-19: Reaktionsgleichung der Sulfanilharnstoffsynthese

Es werden 57,4 g (0,33 mol) Sulfanilamid in einen 500-ml-Einhalskolben gegeben und in einem Gemisch von 170 ml Ethanol und 22 ml H<sub>2</sub>O gelöst. Dann werden 27 g (0,33 mol) KOCN zugefügt und zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Es entsteht ein weißer Niederschlag, das Kalium-Salz des Sulfanilharnstoffs. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Das Salz wird in Wasser gelöst und in der Kälte mit verdünnter Salzsäure hydrolysiert. Anschließend wird der entstandene Niederschlag aus

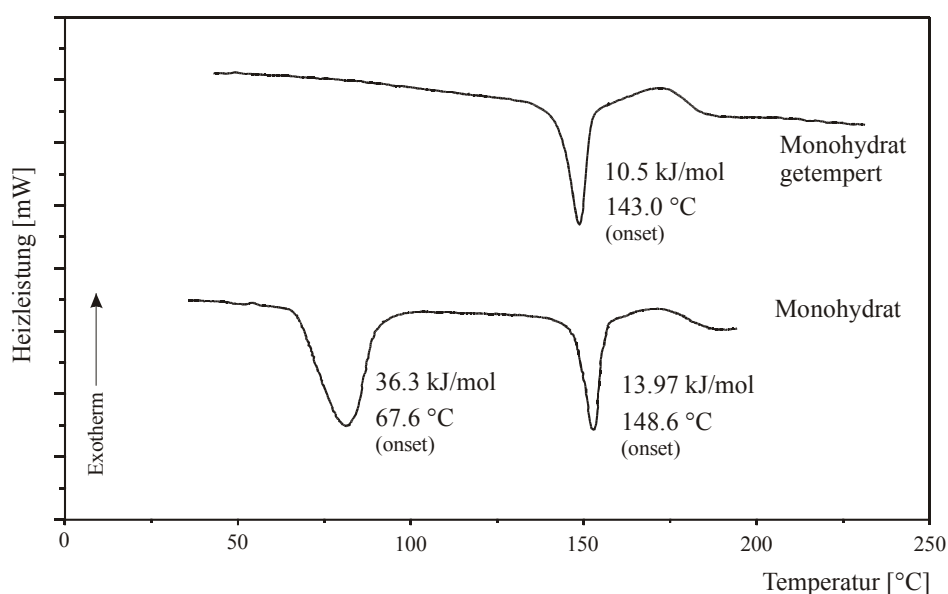
Ethanol umkristallisiert. Es entsteht das Monohydrat des Sulfanilharnstoff mit einer Ausbeute von ca. 85%.

#### 4.3.3 Herstellung der Modifikationen

Das Monohydrat fällt bei der Hydrolyse des Kaliumsalzes der Verbindung an. Die Herstellung geeigneter Einkristalle der wasserfreien Form gelang bisher nicht.

#### 4.3.4 Thermoanalyse

In der Literatur werden verschiedene Schmelzpunkte für Sulfanilharnstoff von 155–160 °C und 143–147 °C und für das Monohydrat von 125–127 °C angegeben.<sup>[38],[39]</sup> Die thermoanalytische Untersuchung (Abbildung 4-20) des Monohydrats in einer gelochten DSC-Kapsel ergab die Abspaltung des Hydratwassers in einem Temperaturbereich zwischen 67 und 90 °C und anschließendem Schmelzen bei einer *onset*-Temperatur von 148.6 °C.

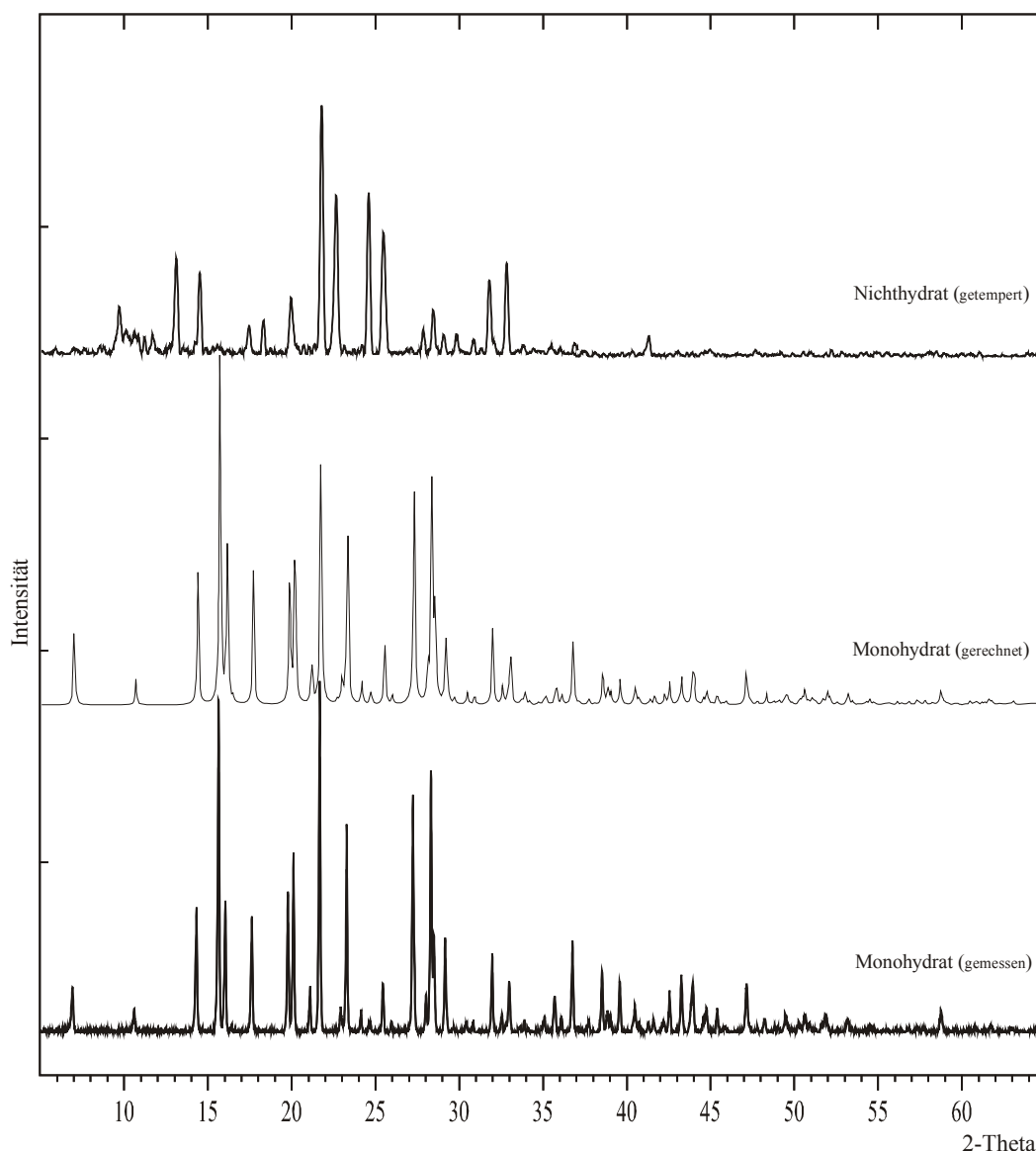


**Abbildung 4-20:** Vergleich der DSC-Kurven des Monohydrats (unten) und der getemperten Probe (oben)

Es ist offensichtlich keine vollständige Dehydratisierung der Probe erfolgt. Eine getemperte Probe (24 h/105 °C) zeigt einen relativ scharfen Schmelzpunkt bei einer onset-Temperatur von 143 °C. Diese Beobachtung stimmt mit einem in der Literatur beschriebenen Schmelzpunkt überein.<sup>[39]</sup> Die Dehydratisierungsenthalpie ist mit ca 36 kJ/Mol dreieinhalbmal so groß wie die Schmelzenthalpie der getemperten Form. Dies deutet auf sehr starke Wechselwirkungen des Hydratwassers im Kristall hin und ist offensichtlich für die Stabilität des Hydrats verantwortlich. Vermutlich ist aus diesen Gründen die Herstellung der wasserfreien einkristallinen Form bisher nicht gelungen.

### 4.3.5 Pulverdiffraktometrie

In Abbildung 4-21 werden die Pulverdiffraktogramme der beiden Kristallformen miteinander verglichen. Die beiden unteren Muster zeigen das experimentell ermittelte und im Vergleich dazu das aus Einkristallstrukturdaten berechnete Diffraktogramm. Die beiden Muster des Monohydrats zeigen sowohl in den Peaklagen als auch in den relativen Intensitäten sehr gute Übereinstimmung. Im Vergleich dazu zeigt das obere Diffraktogramm der getemperten Form große Unterschiede im Beugungsmuster und ist somit eindeutig von der hydratisierten Form zu unterscheiden.

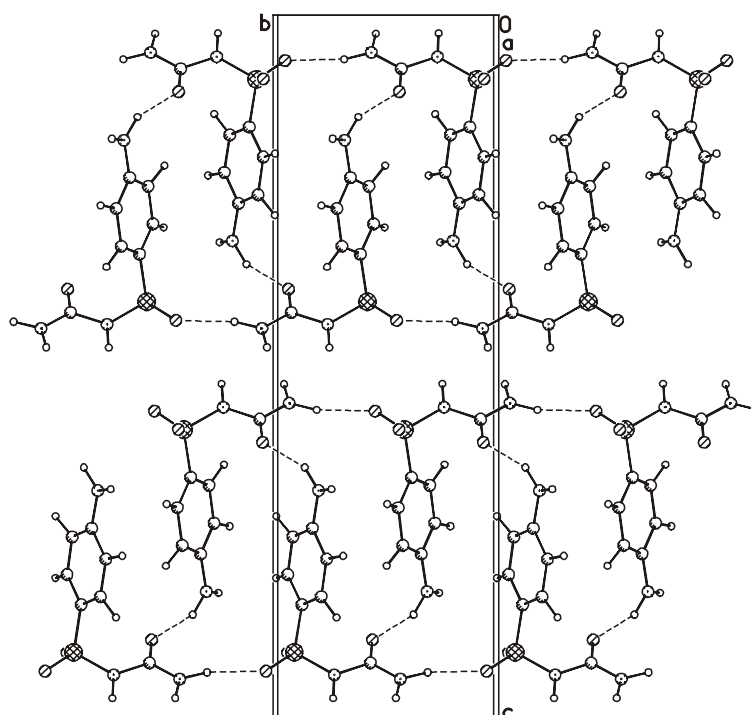


**Abbildung 4-21:** Vergleich der beiden Kristallformen des Sulfanilharnstoffs



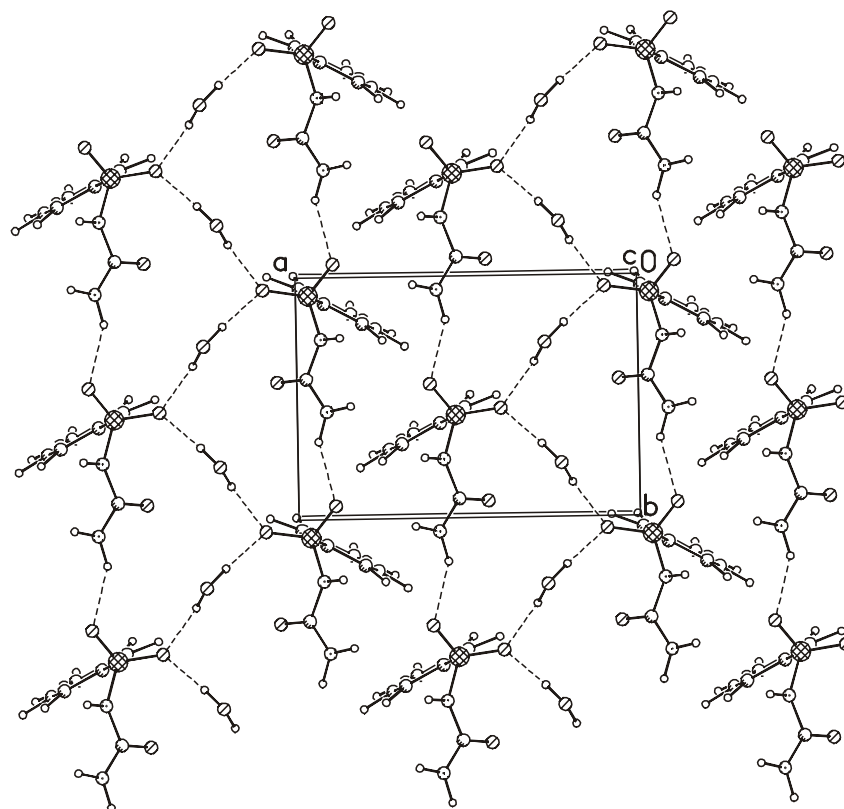
#### 4.3.6 Einkristallstruktur von Sulfanilharnstoff-Hydrat

Das Hydrat des Sulfanilharnstoffs kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe *Pbca*. Wie in Abbildung 4-22 zu sehen ist, bilden die Moleküle eine säulenartige Struktur entlang der [010]-Achse. Diese Säulen bestehen aus zwei ineinander verschachtelten Ketten, die durch N–H····O-Brücken (2.09 Å/147°/Synthon XI) entstehen. Diese verschachtelten Ketten sind dann durch weitere N–H····O-Brücken (2.01 Å/153°/Synthon XVI) miteinander verbunden.



**Abbildung 4-22:** Kristallpackung des Sulfanilharnstoffs,  
Blickrichtung entlang der [100]-Achse

Die so entstehenden Säulen werden über Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Hydratwasser verknüpft und bilden Synthon XIII. Die Verknüpfung erfolgt über zwei O–H<sub>w</sub>····O-Brücken (1.96 Å/157° und 1.96 Å/176°) und in Richtung der [001]-Achse über zwei N–H····O-Brücken (1.79 Å/172° und 2.29 Å/134°), welche in Abbildung 4-23 der Übersichtlichkeit halber nicht gezeigt werden.



**Abbildung 4-23:** Sulfanilharnstoff-Hydrat, Blickrichtung entlang der [001]-Achse

**Tabelle 4-5:** Übersicht der intermolekularen Abstände im Sulfanilharnstoff-Hydrat

Motive	Abstand[Å]/ Winkel[°]
N–H·····O <sub>Kette</sub> [XI]	2.09/148
O–H <sub>w</sub> ·····O <sub>zick-zack-Kette</sub> [XIII]	1.96/158 und 1.96/176
N–H·····O <sub>Keto</sub> [XVI]	2.01/153
N–H·····O <sub>w</sub> [XVI]	1.79/172
	2.29/135

### 4.3.7 Ergebnisse und Diskussion

Da Sulfanilharnstoff (**3**) käuflich nicht zu erwerben ist, wurde er im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert. Aus dem erhaltenen Produkt konnte die Einkristallstruktur des Hydrats der Verbindung **3** bestimmt werden. Die Zelldaten und die gewonnenen energetischen Daten können der Tabelle 4-6 entnommen werden.

**Tabelle 4-6:** Zelldaten und energetische Daten von Sulfanilharnstoff

$a$ [Å]	10.78	$\alpha$ [°]	90
$b$ [Å]	7.62	$\beta$ [°]	90
$c$ [Å]	24.33	$\gamma$ [°]	90
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	1990	Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.557
Raumgruppe	<i>Pbca</i>	Z:	8

Energetische Daten		
Schmelzpunkt [°C] DSC	143(getempert)	—
Schmelzwärme [kJ/Mol]	10.5	—
Schmelzwärme <sub>ber.</sub> [kJ/Mol]	—	50.3
Umwandlungspunkt [°C]	—	68-81
Umwandlungswärme[kJ/Mol]	—	36.3
Packungsenergie[kJ/Mol]	—	-200.4
Packungskoeffizient [%]	—	72.8

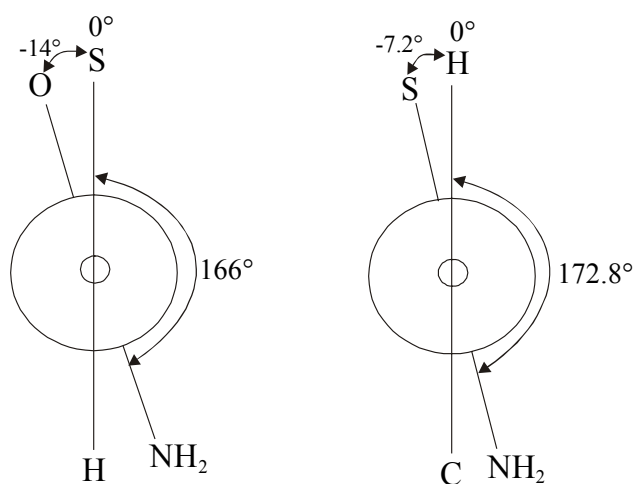
Die Herstellung der polykristallinen wasserfreien Form gelang durch Tempern der Probe bei 105 °C innerhalb von 24 Stunden. Die Zucht eines Einkristalls dieser Form gelang nicht.

Die thermoanalytischen Messungen wurden mit gelochten Probenkapseln vorgenommen. Andere Probenpräparationen ergeben mitunter gänzlich unterschiedliche Erscheinungsbilder, die nur sehr schwer zu interpretieren sind und aus diesem Grund hier nicht diskutiert werden.

Die DSC-Messung ergab für die wasserfreie Form einen Schmelzpunkt von 143 °C, der mit der Literatur (144-146 °C) gut übereinstimmt.<sup>[39]</sup> Die Schmelzwärme wurde bei der getemperten Form mit 10.5 kJ/Mol bestimmt. Die des Hydrats kann nicht direkt bestimmt werden. Durch Berechnung (Addition der Dehydratisierungsenthalpie und der Schmelzenthalpie) ergab sich eine Schmelzwärme von ca 50.3 kJ/Mol. Beim Hydrat ist die relativ hohe Umwandlungswärme von 36.3 kJ/Mol beachtenswert. Dies deutet auf recht stabile Bindungsverhältnisse des eingebauten Hydratwassers hin. Diese Vermutung konnte durch die Bestimmung und Untersuchung der Einkristallstruktur bestätigt werden. Es zeigen sich hier starke Wasserstoffbrückenbindungen zum Hydratwasser. Außerdem sind alle Akzeptor- und Donorgruppen des Wassers an den Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt.

Einen weiteren Beitrag zur Packungsenergie liefern die beiden übrigen N–H····O-Kontakte. Das Hauptmotiv sind Säulen, die durch N–H····O-Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten werden. Untereinander sind diese Säulen durch Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Hydratwasser verknüpft.

Es werden hier gegenüber dem Sulfathioharnstoff (Kap. 4.2.5) keine Dimere gebildet. Dies begründet sich offensichtlich durch die Konformation der Carbamid-Seitenkette, in der die Wasserstoffatome der Stickstoffatome antiperiplanar zum Carbonyl-Sauerstoffatom stehen und somit auch die Möglichkeit der Bildung von Dimeren verhindert wird. Ein Vergleich der Konformationen der beiden Harnstoffderivate (**2** und **3**) soll anhand der nachfolgenden Zeichnung verdeutlicht werden.



**Abbildung 4-24:** Newman-Projektion der Carbamid-Seitenkette der Verbindung **3** (links) und **2** (rechts), Blick entlang der N–C-Achse

Prinzipiell ist es jedoch vorstellbar, ein solches Motiv durch Konformationsänderung zu erhalten und somit zu einer weiteren Modifikation zu gelangen.

## 4.4 Sulfamerazin

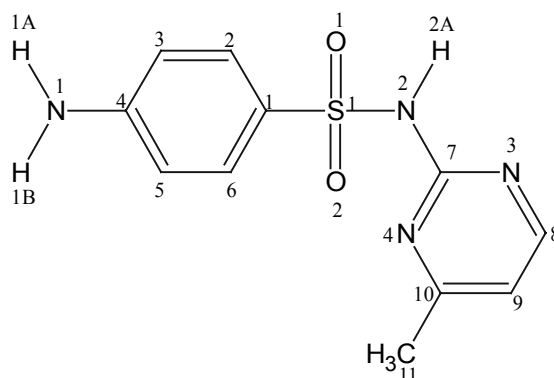


Abbildung 4-25: Sulfamerazin (4)

### 4.4.1 Derzeitiger Kenntnisstand

In der Literatur sind bis heute nur die Einkristallstrukturen der Modifikationen I und II des Sulfamerazins beschrieben.<sup>[40]</sup>

In der Tabelle 4-8 sind neben den Zelldaten der Modifikationen I und II auch die der in dieser Arbeit hergestellten neuen Modifikationen aufgelistet.

### 4.4.2 Herstellung der Modifikationen

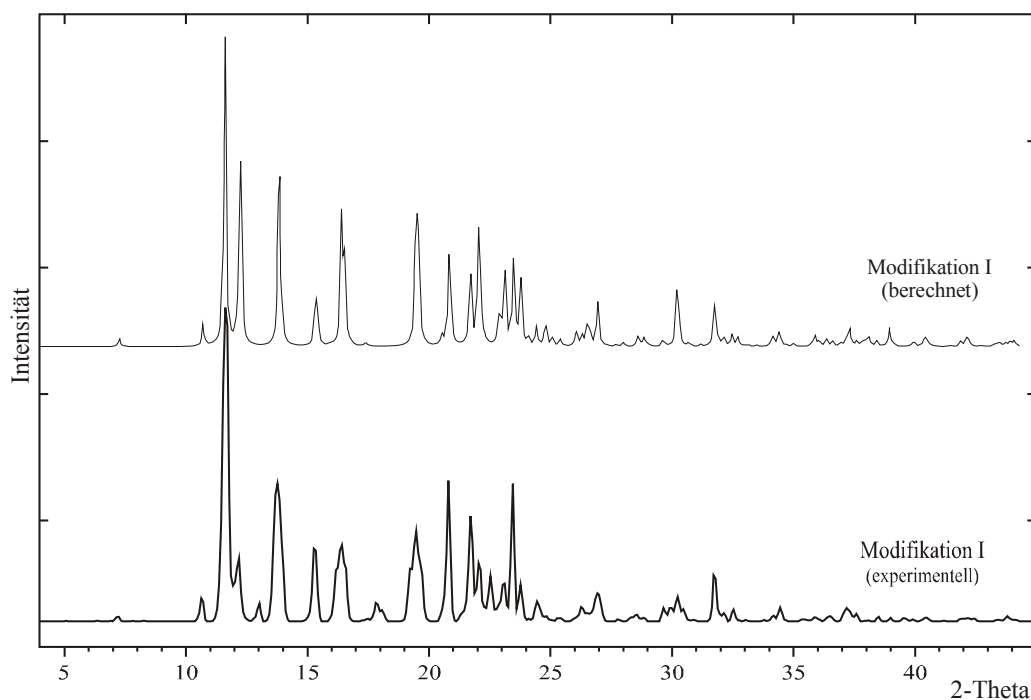
Die Handelsware entspricht der Modifikation I. Einkristalle dieser Form wurden durch Kristallisation aus Ethanol bei Raumtemperatur erhalten. Modifikation II wurde aus wässriger ammoniakalischer Lösung kristallisiert. Modifikation III und IV wurden durch langsames Abkühlen einer Lösung aus Acetonitril erhalten. Die Modifikationen I, III und IV kristallisierten gleichzeitig aus und stellen somit ein weiteres Beispiel für das gleichzeitige Auftreten polymorpher Modifikationen dar. Darauf wurde bereits in Kap. 2.2.2. ausführlicher eingegangen.

### 4.4.3 Thermoanalyse

Da die neuen Modifikationen III und IV gleichzeitig mit der Modifikation I auskristallisiert sind und nur in geringer Menge (einige Kristalle) vorlagen, konnte auch hier (siehe Kap. 4.1.3) keine Thermoanalyse durchgeführt werden. Der Schmelzpunkt der Modifikation III ist mit 234 °C in einer Heizblockapparatur bestimmt worden. Somit kann unter Einbeziehung der Dichte durch die Erstellung eines E/T-Diagramms das thermische Verhalten der Modifikationen I, II und III zueinander annähernd bestimmt werden (siehe Kap. 4.4.7).

#### 4.4.4 Pulverdiffraktometrie

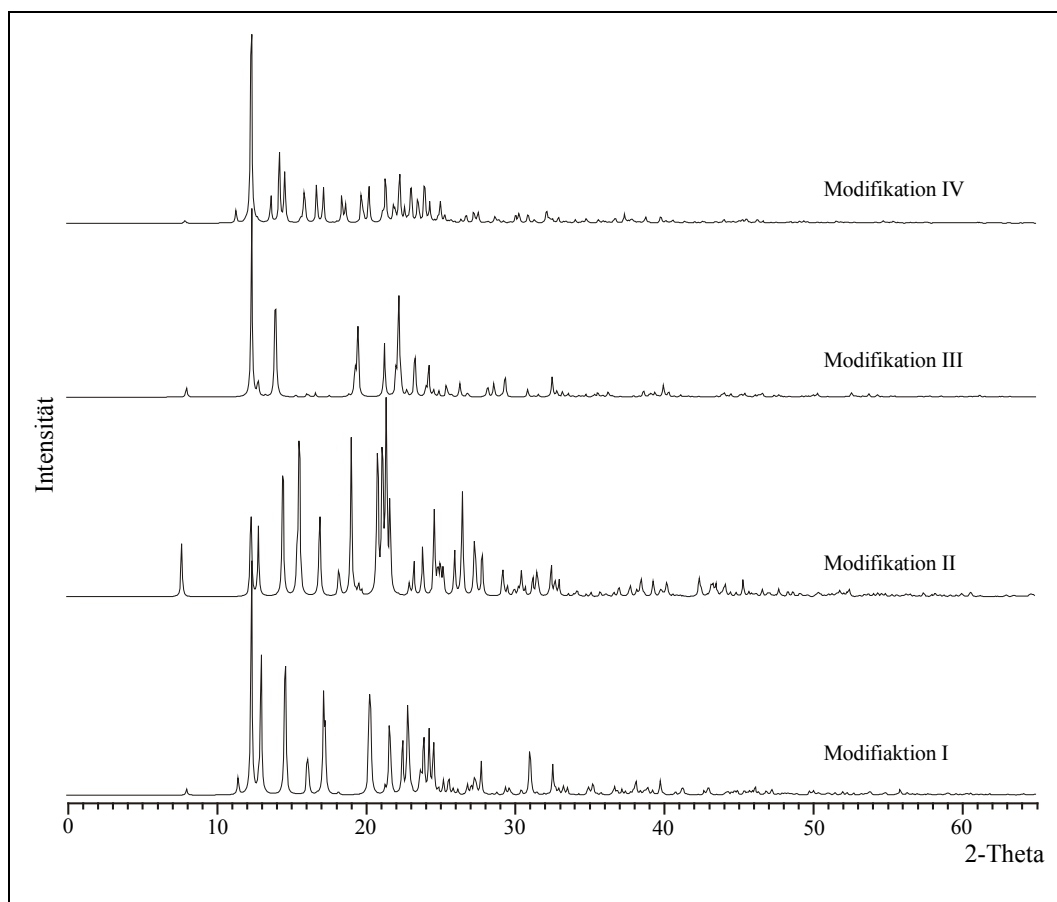
Der Vergleich des Musters des aus Einkristallstrukturdaten berechneten Diffraktogramms mit dem experimentellen in Abbildung 4-26 zeigt große Übereinstimmung. Die zusätzlichen Peaks bei 13, 18 und 22.5 Grad  $2\theta$  könnten von Verunreinigungen oder geringen Beimengungen einer anderen Modifikation stammen.



**Abbildung 4-26:** Vergleich des berechneten Pulverdiffraktogramms mit dem experimentellen der Handelsware des Sulfamerazins

Die neuen Modifikationen III und IV ließen sich nicht in ausreichender Menge herstellen, so daß keine experimentellen Pulverdiffraktogramme gemessen werden konnten.

In Abbildung 4-27 werden deshalb nur die berechneten Diffraktogramme der vier Modifikationen miteinander verglichen. Alle vier Modifikationen lassen sich mit Hilfe der Pulverdiffraktometrie eindeutig charakterisieren.

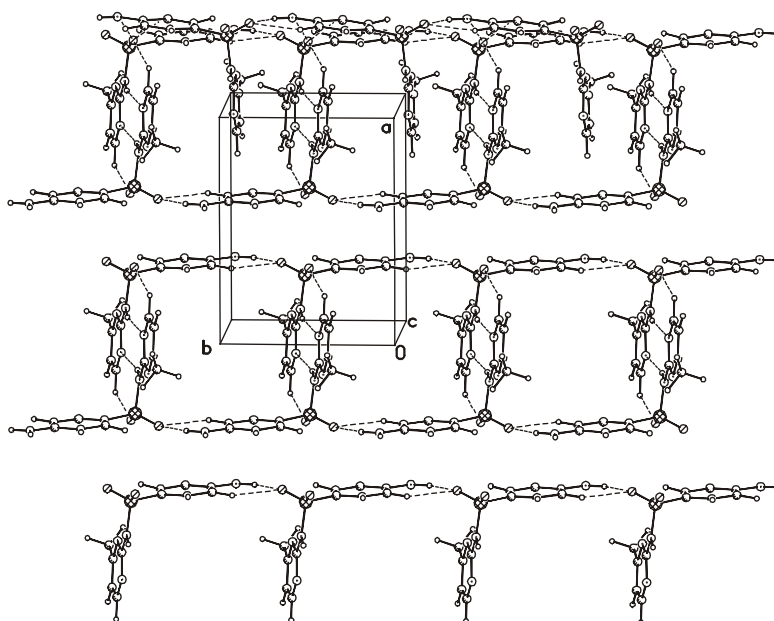


**Abbildung 4-27:** Berechnete Pulverdiffraktogramme der Modifikationen I – IV von Sulfamerazin

#### 4.4.5 Einkristallstruktur der Modifikationen III

Die Modifikation III kristallisiert mit einem Molekül in der asymmetrischen Einheit in der Raumgruppe  $P2_1/c$ . Als Hauptmotiv der Kristallpackung liegt wie bei allen Modifikationen des Sulfamerazins ein N–H····N-Dimer vor. Beim zentrosymmetrischen Dimer der Modifikation III haben diese N–H····N–Wasserstoffbrückenbindungen einen Abstand von 1.96 Å und einen Winkel von 161° (Synthon III). Die Dimere sind entlang der [010]-Achse koplanar angeordnet und über N–H····O-Ketten (2.01 Å und 159°/Synthon XI) verbunden.

Die Abbildung 4-28 der Kristallpackung soll den Aufbau schrittweise verdeutlichen. Der untere Teil des Packungsbildes zeigt nur die Kette, im Mittelteil sind die koplanar angeordneten Dimere gezeigt. Der obere Teil zeigt die Lage der benachbarten Kette und die verschachtelte Anordnung.



**Abbildung 4-28:** Kristallpackung der Mod. III, Blickrichtung ungefähr entlang der [001]-Achse, Schrittweiser Aufbau der Packung: **Unten:** Kette; **Mitte:** Dimere; **Oben:** Verschachtelung der einzelnen Motive

Die Dimere stehen über eine zweizählige Schraubenachse miteinander in Beziehung und sind verschachtelt angeordnet, so daß die Lücken teilweise aufgefüllt werden (Abbildung 4-28). Die Dimere bilden entlang der [001]-Achse N–H····O-Ketten (2.36 Å/130°/Synthon XI).



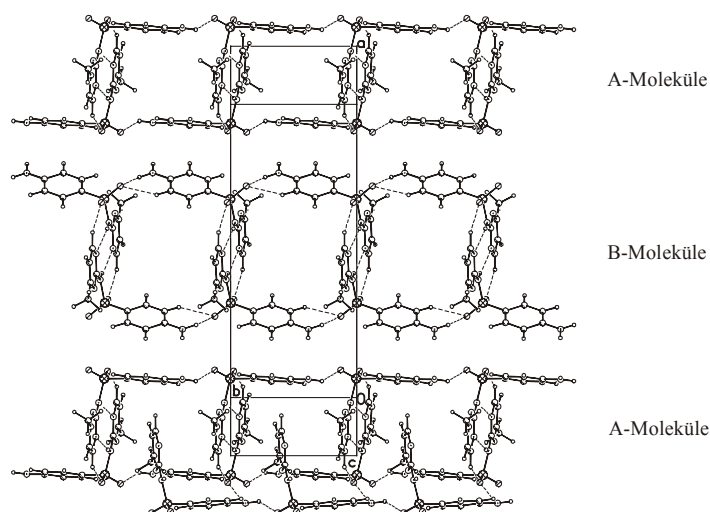
#### 4.4.6 Einkristallstruktur der Modifikation IV

Die Modifikation IV kristallisiert ebenfalls in der Raumgruppe  $P2_1/c$ , hat jedoch zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit, die im folgenden mit A und B bezeichnet werden. Die beiden kristallographisch unabhängigen Moleküle dieser Modifikation bilden als Hauptmotiv ein N–H····N-Dimer (Synthon III). Im Gegensatz dazu werden die Dimere in Modifikation I, die ebenfalls zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit besitzt, jeweils aus Molekül A und B gemeinsam gebildet. Die Dimere verlaufen koplanar entlang der [010]-Achse und sind entlang dieser über N–H····O-Kontakte zu Säulen bzw. Stapeln verbunden. Sie zeichnen sich allerdings durch unterschiedliche intermolekulare Wechselwirkungen aus. Diese werden in Tabelle 4-7 wiedergegeben.

**Tabelle 4-7:** Intermolekulare Wechselwirkungen der beiden gebildeten Dimere der Modifikation IV

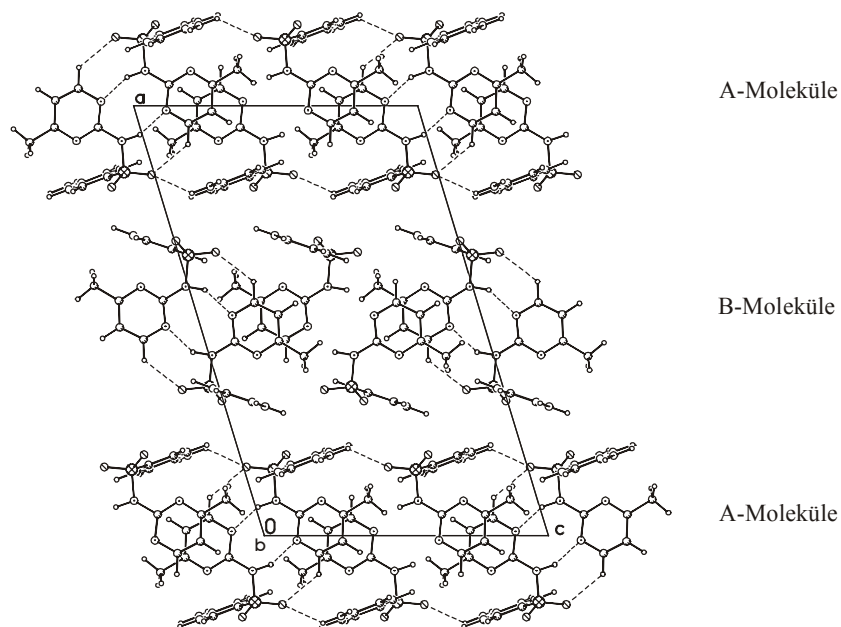
Motive	D–H····A [Å]	D–H····A – Winkel [°]
<b>A-Molekül:</b>		
N–H····N-Dimer [III]	2.02	154
N–H····O-Kette [XI]	2.21	145
<b>B-Molekül:</b>		
N–H····N-Dimer [III]	2.08	144
N–H····O-Kette [XI]	2.17	152

Die Säulen bzw. Stapel, die von den beiden Molekülen gebildet werden, verlaufen alternierend in Richtung der [100]-Achse, sind aber nicht entlang dieser Achse miteinander über intermolekulare Kontakte verknüpft. Der Aufbau der Kristallpackung wird in Abbildung 4-29 gezeigt.



**Abbildung 4-29:** Kristallpackung von Modifikation IV, Blick ungefähr entlang der [001]-Achse

Diese Stapel setzen sich in Richtung der  $[001]$ -Achse fort und werden über  $\text{N-H}\cdots\text{O}$ -Kontakte (Ketten, Synthone XI) mit den nächsten Stapeln bzw. Säulen verbunden, wie untenstehende Abbildung zeigt. Dies gilt nur für die A-Moleküle.



**Abbildung 4-30:** Kristallpackung der Mod. IV, Blickrichtung entlang der  $[010]$ -Achse

Beim Dimer aus Molekül B fällt auf, daß hier entlang der  $[001]$ -Achse keine  $\text{N-H}\cdots\text{O}$ -Kontakte ausgebildet werden

#### 4.4.7 Ergebnisse und Diskussion

Bislang waren vom Sulfamerazin lediglich zwei polymorphe Kristallformen (I und II) publiziert.<sup>[40]</sup> In dieser Arbeit konnte ein weiteres Beispiel für die gleichzeitige Kristallisation aus Lösung von mindestens drei polymorphen Modifikationen gefunden werden. Hier fielen die Modifikationen I, III und IV gleichzeitig an. Die Zelldaten und energetischen Daten sind, soweit verfügbar, in Tabelle 4-8 aufgeführt.

**Tabelle 4-8:** Zelldaten und energetische Daten von Sulfamerazin

Modifikationen	I	II	III	IV
<i>a</i> [Å]	14.47	9.14	<b>11.14</b>	<b>23.24</b>
<i>b</i> [Å]	8.20	11.70	<b>8.33</b>	<b>8.30</b>
<i>c</i> [Å]	21.95	22.88	<b>13.97</b>	<b>14.69</b>
$\alpha$ [°]	90	90	<b>90</b>	<b>90</b>
$\beta$ [°]	90	90	<b>99.4</b>	<b>106.9</b>
$\gamma$ [°]	90	90	<b>90</b>	<b>90</b>
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	2606	2449	<b>1279</b>	<b>2710</b>
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.346	1.433	<b>1.372</b>	<b>1.296</b>
Raumgruppe	<i>Pna</i> 21	<i>Pbca</i>	<b><i>P2</i><sub>1</sub>/<i>c</i></b>	<b><i>P2</i><sub>1</sub>/<i>c</i></b>
<i>Z</i>	8	8	<b>4</b>	<b>8</b>

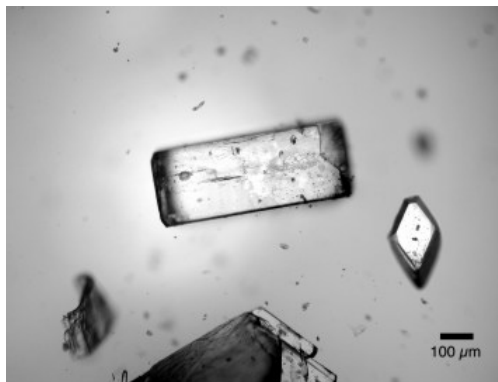
  

Energetische Daten				
Schmelzpunkt [°C] DSC	236-239	232.6-235.5	—	—
Schmelzpunkt [°C] Heizblock	—	—	<b>234</b>	—
Schmelzwärme [kJ/Mol]	-38-(-40)	—	—	—
Schmelzwärme <sub>ber.</sub> [kJ/Mol]	—	36.6-38.6	—	—
Umwandlungspunkt [°C]	—	149-150	—	—
Umwandlungswärme [kJ/Mol]	—	-1.4	—	—
Packungsenergie[kJ/Mol]	-192.0	-223.4	<b>-193.3</b>	<b>-198.7</b>
Packungskoeffizient [%]	65.7	70.0	<b>66.5</b>	<b>64.0</b>

Das Phänomen der gleichzeitig auftretenden polymorphen Modifikationen wurde bereits in Kapitel 2.2.2. erwähnt. Neben dem von *Wöhler* und *Liebig* beschriebenen Dimorphismus von Benzamid soll noch eine weitere Verbindung, das *m*-Nitrophenol, das in der Sammlung von *Groth* beschrieben ist, erwähnt werden. Es hat über ein Jahrhundert gedauert, um die beiden Kristallformen eindeutig zu charakterisieren.<sup>[41], [42]</sup> Als weiteres Beispiel trimorpher gleichzeitiger Kristallisation sei hier das von *Etter* untersuchte Di-*m*-nitro-diphenylcarbamid genannt, das in drei Modifikationen kristallisiert.<sup>[43]</sup> Die relativen Mengen können über die

Temperatur und das Lösungsmittel gesteuert werden. Andere Beispiele sind an Farbunterschieden zu erkennen. *Hantzsch* prägte bereits 1907 den Begriff der Chromoisomerie und berichtete 1915 vom 2,5-Hydroxy-3,6-dichlorterephthalsäuremethylester, das in mehreren farbigen Modifikationen anfiel.<sup>[44], [45]</sup> Weitere Beispiele finden sich in der Publikation von *Bernstein, Davey* und *Henck*.<sup>[4]</sup>

Die beiden in dieser Arbeit neu entdeckten Modifikationen III und IV kristallisierten gleichzeitig mit der Modifikation I aus. Während sich die Modifikation III deutlich durch den rhomboedrischen Kristallhabitus von der Modifikation I unterscheidet, zeigt die Modifikation IV keine deutlichen Unterschiede. Erst die sorgfältige Beobachtung des Kristallisates unter dem Mikroskop ließ gewisse Unterschiede zu Modifikation I erahnen, die zur Entdeckung dieser neuen Kristallform führten. Die Abbildung 4-31 zeigt die beiden neuen Modifikationen des Sulfamerazins. Der große rechteckige Kristall stellt die Modifikation I und der rhomboedrische Kristall die Modifikation III dar. Die Modifikation IV ist als schmaler säulenartiger Kristall als Aufwachsung an der Kristallzusammenwachsung im Bild unten Mitte noch zu erkennen.





**Abbildung 4-31:** Modifikation I oben; Modifikation III rechts im Bild

Thermoanalytische Messungen konnten, wie bereits weiter oben beschrieben, nicht durchgeführt werden, da die Substanzmengen der beiden neuen Modifikationen zu gering waren. Von den Modifikationen I und II wurden jedoch von *Caira* DSC-Messungen durchgeführt, deren Daten in Tabelle 4-8 aufgeführt sind.<sup>[40]</sup> Es wird eine nur geringe endotherme Umwandlungsenthalpie von -1.4 kJ/Mol gemessen. Dies deutet nach *Caira* auf ein vergleichbares Wasserstoffbrückenbindungsnetzwerk hin.<sup>[40]</sup>

Die pulverdiffraktometrischen Messungen ergaben für die Modifikation I, III und IV ein ähnliches Muster, während das Pulverdiffraktogramm für die Modifikation II deutliche Unterschiede im Muster aufweist.

Als gemeinsames Packungsmotiv haben alle Kristallformen ein N-H·····N-Dimer (Synthon III). Diese führen in den Fällen der Modifikationen I, III und IV zu einem ähnlichen Packungsaufbau. Die Dimere werden weiter über N-H·····O-Wechselwirkungen verbunden, die im Falle der Modifikation I entlang der [001]-Achse und in den anderen Fällen entlang der [010]-Achse koplanar verlaufen. Die nicht-zentrosymmetrischen Dimere der Modifikation I werden von den zwei kristallographisch unabhängigen Molekülen gemeinsam gebildet und liegen auf einem Pseudosymmetriezentrum. Die Modifikation II verfügt über nur ein Molekül in der asymmetrischen Einheit und bildet ein zentrosymmetrisches Dimer, das exakt auf den Inversionszentren liegt. Dies ist auch bei den neuen Modifikationen III und IV der Fall. Bei der Modifikation IV liegt eine weitere Kristallform mit zwei Molekülen in der asymmetrischen Einheit vor. Im Unterschied zur Modifikation I bilden hier allerdings die kristallographisch unabhängigen Moleküle zwei unterschiedliche Dimere aus, d.h. die A-Moleküle und die B-Moleküle bilden je ein eigenständiges Dimer. Sie verlaufen alternierend entlang der [001]-Achse. Eine Übersicht der Struktur motive aller Kristallformen sind in der nachfolgenden Tabelle 4-9 aufgeführt.

**Tabelle 4-9:** Übersicht der Haupt motive in allen vier Modifikationen des Sulfamerazins

Modifikationen 	I	II	III	IV
Motive [Å/∠ °] 				
N-H·····O <sub>Kette</sub> [XI]	2.13/165	2.09/168	2.01/160 2.36/131	2.21/145 (A-Molekül) 2.17/152 (B-Molekül)
N-H·····N <sub>Dimer</sub> [III]	1.98/150 2.08/143 (A- + B-Molekül)	1.933/174	1.96/161	2.02/154 (A-Molekül) 2.08/144 (B-Molekül)
N-H·····O <sub>Verknüpfung</sub> [XVI]	—	—		2.57/129 (A-Molekül)
N-H·····N <sub>Verknüpfung</sub> [XVI]	—	2.49/169	—	—
Schmelzpunkt [°C]	236-239	232.6-235.5	234	—
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.346	1.433	1.372	1.296
Packungskoeffizient [%]	65.7	70.0	66.5	64.0
Energie [kJ/Mol]	-192.0	-223.4	-193.3	-198.7

Die Dichte der beiden neuen Kristallformen des Sulfamerazins sind zu 1.372 (III) und 1.296 g/cm<sup>3</sup> (IV) bestimmt worden. Aufgrund der im Vergleich größeren intermolekularen Abstände zwischen den A- und B-Molekülen der Form IV nehmen die B-Moleküle eine größere Raumerfüllung ein, so daß hierin ein Grund für die geringere Dichte zu erkennen ist. Bezüglich des Sachverhalts der gleichzeitig auftretenden Polymorphie wurde von Bernstein, Davey und Henck bereits angemerkt, daß solche Modifikationen nahezu energetisch äquivalente Strukturen haben sollten und sich daher hervorragend dazu eignen, Gitterenergieprogramme zu testen.<sup>[4]</sup> In der Tat liegen die Packungsenergien relativ nahe beieinander (siehe Tabelle 4-9). Aber auch der strukturell äquivalente Aufbau der nahezu identischen Packungen mit ähnlichen Packungsmotiven kann als weiteres Indiz für das gleichzeitige Auftreten der Polymorphe gewertet werden. Die Gitterenergierechnungen (Cerius2) ergeben, daß die monokline Form III um 0.3 kcal/Mol und die Form IV um 1.6 kcal/Mol energetisch günstiger sind als die Modifikation I.<sup>[56]</sup> Dieser Befund ist ein Indiz für eine Konformationspolymorphie. Vor diesem Hintergrund werden hier zusätzlich die Torsionswinkel miteinander verglichen.

Betrachtet man den Torsionswinkel  $\tau_3$  (Tabelle 4-10), der bei der Bildung der Dimere eine Rolle spielt, wird deutlich, daß sie alle die antiperiplanare Konformation einnehmen, jedoch auch dort signifikante Unterschiede vorliegen. Noch drastischere Unterschiede werden bei den anderen Torsionswinkeln deutlich, die entweder (-)-synclinal oder (+)-synclinal sind. Aufgrund der signifikanten Unterschiede in den Torsionswinkeln, jedoch ähnlichem strukturellem Aufbau der Kristallpackungen, kann hier bei den Modifikationen von konformativ polymorphen Kristallformen geredet werden.

**Tabelle 4-10:** Torsionswinkel [°] der Modifikationen I – IV von Sulfamerazin

Modifikationen →		I	II	III	IV
Winkel ↓					
$\tau_1$	N(2)-S(1)-C(1)-C(6)	-83.8(4)	79.7(7)	-83.7(4)	-79.3 (7)
	N(22)-S(20)-C(21)-C(22)	80.1(4)	—	—	-83.2 (8)
$\tau_2$	C(1)-S(1)-N(2)-C(7)	-61.1(5)	71.1(1)	-64.7(4)	-57.6 (8)
	C(21)-S(20)-N(22)-C(27)	58.5(5)	—	—	-62.3 (9)
$\tau_3$	S(1)-N(2)-C(7)-N(3)	170.0(4)	-176.6(6)	172.6(4)	166.1 (7)
	S(20)-N(22)-C(27)-N(23)	165.4(4)	—	—	171.0 (7)

Das in Abbildung 4-32 dargestellte E/T-Diagramm zeigt schematisch das polymorphe Verhalten der Modifikation III im Vergleich zu den bereits bekannten Modifikationen I und II. Der Umwandlungspunkt von II nach I wird in der Literatur mit 149-150°C angegeben.<sup>[40]</sup>

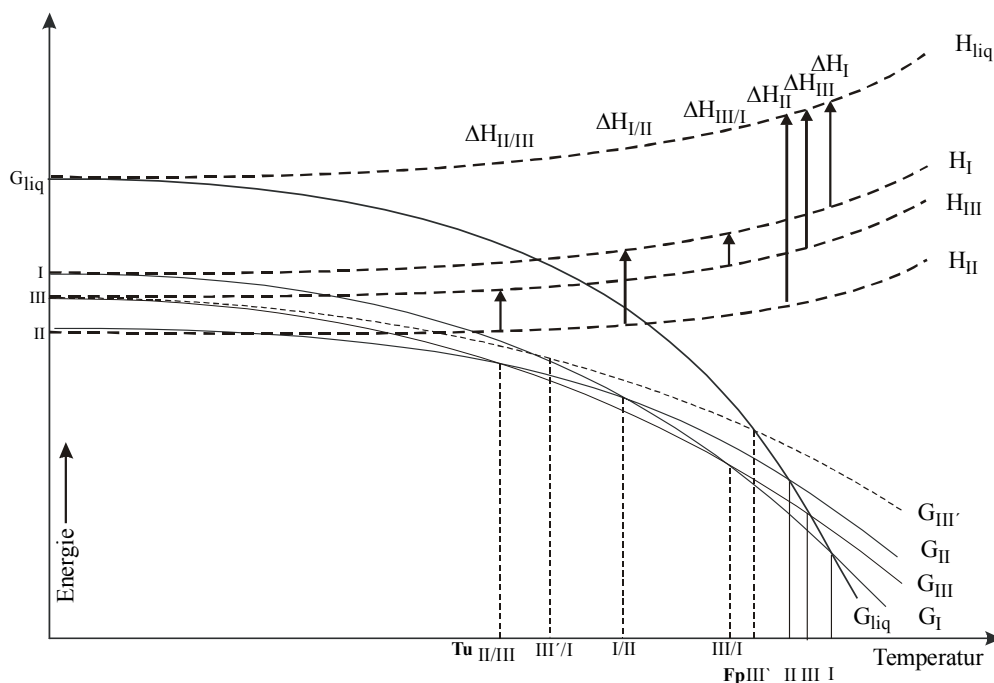


Abbildung 4-32: E/T-Diagramm der Kristallformen I, II und III des Sulfamerazins

Die Schmelzpunkte der Modifikationen liegen zwischen 232 und 238 °C, also sehr eng beieinander. Der Schmelzpunkt der Modifikation II wurde aus den thermoanalytischen Daten berechnet.<sup>[40]</sup> Die Formel zur Berechnung wird im Anhang hinterlegt.

Der Schmelzpunkt der Modifikation III wurde auf einem Heizblock visuell mit 234°C festgestellt. Demnach sind die Formen I, II und III enantiotrop. Um eine bessere Vergleichbarkeit mit den DSC-Werten zu gewährleisten, wird nun angenommen, daß die entsprechende *onset*-Temperatur um etwa 5 °C niedriger bestimmt wird (229°C), so verändern sich die Verhältnisse signifikant.<sup>5</sup> In diesem Fall wären Mod. III und I nach wie vor enantiotrop, hätten allerdings eine andere Umwandlungstemperatur.

Die Modifikationen II und III wären danach nicht mehr enantiotrop, sondern würden ein monotropes System bilden. Aussagen über die Modifikation IV zu machen, sind daher spekulativ. Zeigt sie einen niedrigeren Schmelzpunkt als die der übrigen Modifikationen, so ist sie monotrop. Im anderen Fall wäre sie enantiotrop.

a Vergleiche verschiedener DSC-Messungen ergeben hier einen niedrigeren onset-Schmelzbereich zwischen 3 und 10°C. Beim Sulfamerazin Form III wird eine Abweichung von 5° angenommen und mit III' bezeichnet.

## 4.5 Sulfasalazin

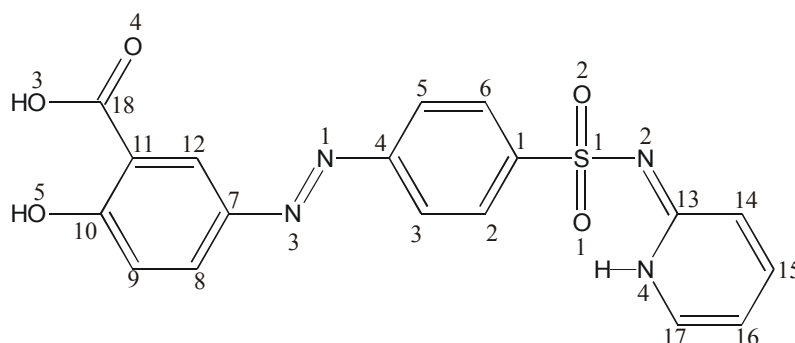


Abbildung 4-33: Sulfasalazin (5)

### 4.5.1 Derzeitiger Kenntnisstand

Bislang ist nur ein Solvat publiziert, das von *van der Sluis* und *Spek* durch Cokristallisation erhalten wurde.<sup>[46]</sup> Es handelt sich um ein Solvat aus zwei Molekülen des Sulfasalazins, einem Molekül N,N-dimethylformamid und n H<sub>2</sub>O-Molekülen (n ca. 2,25).

Eine Kristallstruktur der reinen Verbindung lag bisher nicht vor.

### 4.5.2 Herstellung der Modifikationen

Die Herstellung von Einkristallen geeigneter Reinheit und Größe durch Verdampfungs- bzw. Kühlungskristallisation blieb mit allen gängigen Lösungsmitteln erfolglos. Erst durch die diffusionskontrollierte Kristallzüchtung gelang es schließlich, Einkristalle guter Qualität zu erhalten. Dazu wurde H<sub>2</sub>O in einem Becherglas vorgelegt und eine gesättigte Lösung des Sulfasalazins in Ethylacetat über das vorgelegte H<sub>2</sub>O geschichtet. Zum Schutz gegen Verdunstung wurde das Becherglas mit Parafilm verschlossen. Innerhalb von sieben Monaten bildeten sich lange, dünne, blättrige Kristalle entlang der Phasengrenzfläche.



### 4.5.3 Thermoanalyse

Für die thermoanalytische Messung wird die Handelsware des Sulfasalazins verwendet. Die Substanz zeigt einen Schmelzpeak bei einer *onset*-Temperatur von 251.8 °C mit anschließender Zersetzung der Probe. Das Verhalten ist zu erwarten, da es sich hier um eine *Azo*-Verbindung handelt. Es wird eine Schmelzenthalpie von 19.6 kJ/Mol festgestellt.

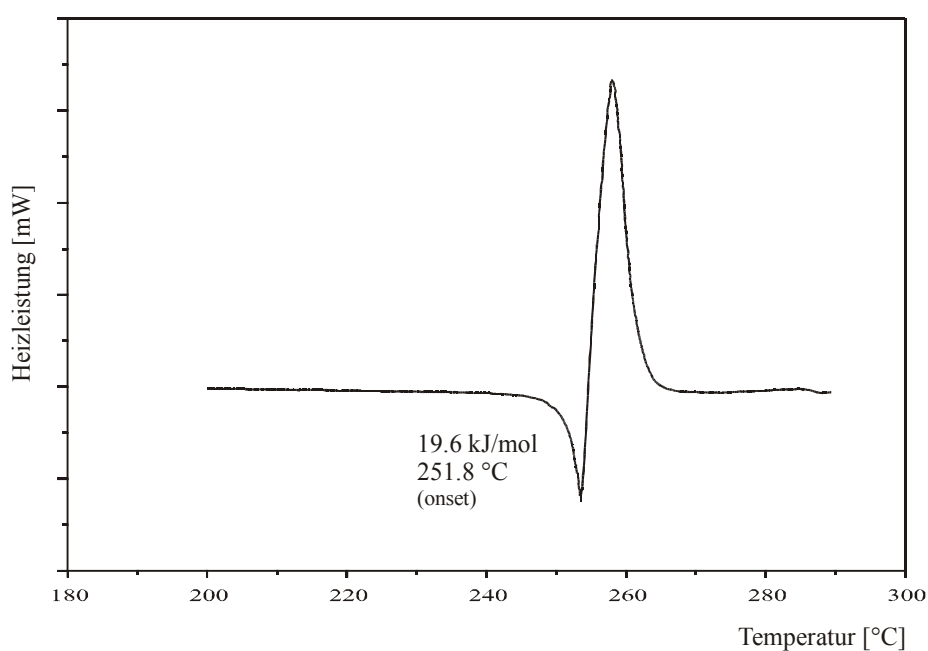
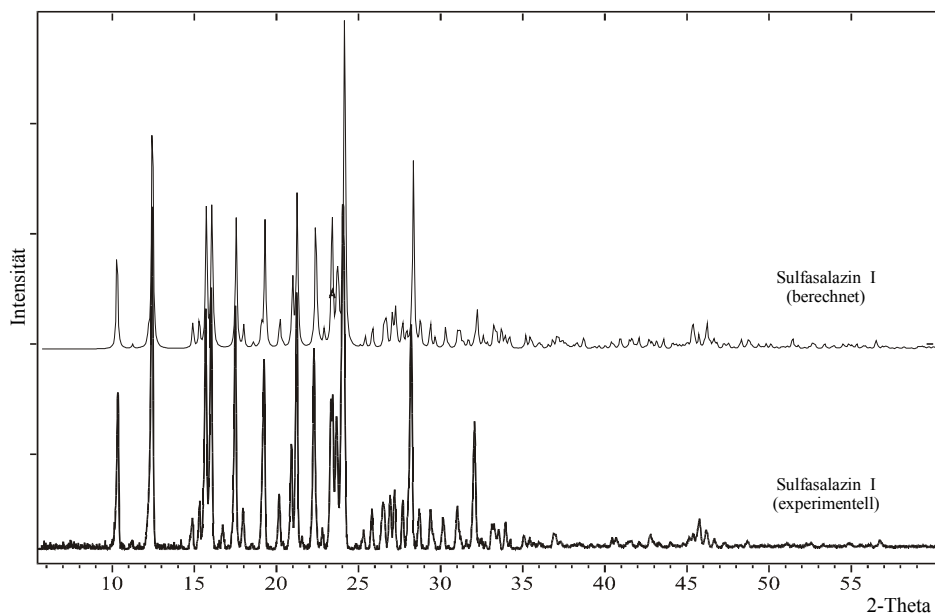


Abbildung 4-34: DSC-Kurve des Sulfasalazins

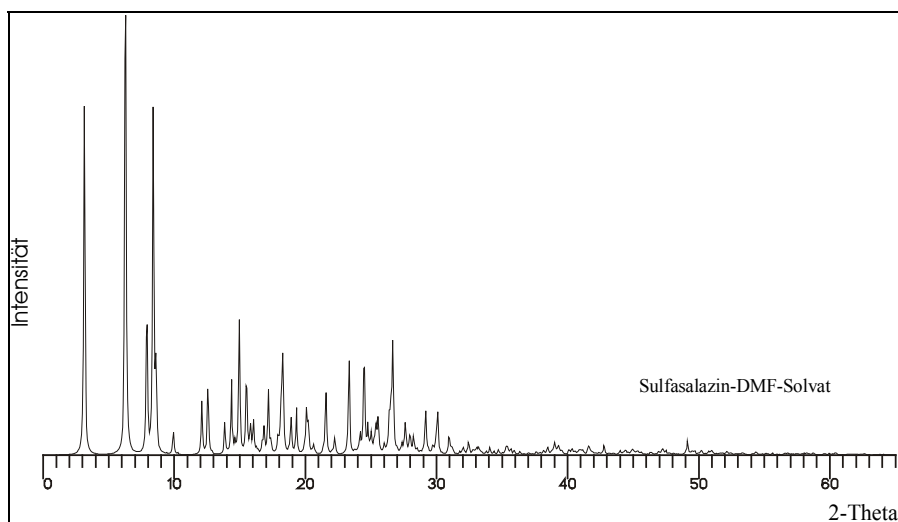
#### 4.5.4 Pulverdiffraktometrie

In Abbildung 4-35 wird das experimentell ermittelte Pulverdiffraktogramm mit dem aus der Einkristallstruktur berechneten Diffraktogramm verglichen. Auch hier zeigt sich eine hervorragende Übereinstimmung der Peaks und Intensitäten.



**Abbildung 4-35:** Vergleich des berechneten und exp. gemessenen Diffraktogramms von Sulfasalazin

Die Abbildung 4-36 zeigt das idealisiert berechnete Pulverdiffraktogramm des DMF-Solvats des Sulfasalazins. Die Einkristallstrukturdaten wurden der Cambridge Structural Database (CSD) entnommen.



**Abbildung 4-36:** Berechnetes Pulverdiffraktogramm des DMF-H<sub>2</sub>O-Solvates von Sulfasalazin

#### 4.5.5 Einkristallstruktur von Sulfasalazin und dem DMF-Solvat

Die Verbindung **5** kristallisiert im Gegensatz zu ihrem DMF-Solvat ( $P\bar{1}$ ) in der Raumgruppe  $P2_1/c$  mit einem Molekül in der asymmetrischen Einheit.

Als Hauptmotiv dieser Kristallpackung dominiert auch hier ein N–H····N-Dimer (1.89 Å/177°/Synthon III), das zusätzlich durch C–H····O-Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert ist. Die Dimere stehen über zweizählige Schraubenachsen miteinander in Beziehung und befinden sich auf den Inversionszentren in (1/2 1/2 0). Entlang der [010]-Achse sind die Dimere koplanar zueinander angeordnet, liegen jedoch, wie die Abbildung 4-38 zeigt, entlang der [100]- und [001]-Achse gewinkelt zueinander vor. Ein weiterer Kontakt ist zwischen einem Sauerstoffatom der Sulfogruppe und der O–H-Gruppe der Carboxyleinheit vorhanden. Dieser kurze Kontakt (1.7 Å/165°/Synthon XII) führt zur Verkettung der Dimere entlang der [100]-Achse. Die in *ortho*-Stellung zur Carboxylgruppe vorhandene Hydroxygruppe zeigt keinerlei intermolekulare Wechselwirkungen im Gegensatz zur Solvatstruktur, bei der ein solcher Kontakt mit einem Abstand von 1.87 Å und einem Winkel von 147° beobachtet wurde.<sup>[46]</sup> Darüber hinaus tragen noch einige schwache intermolekulare Wechselwirkungen zur Stabilisierung bei.

Der Packungsaufbau der Reinform wird in Abbildung 4-37 und Abbildung 4-38 gezeigt.

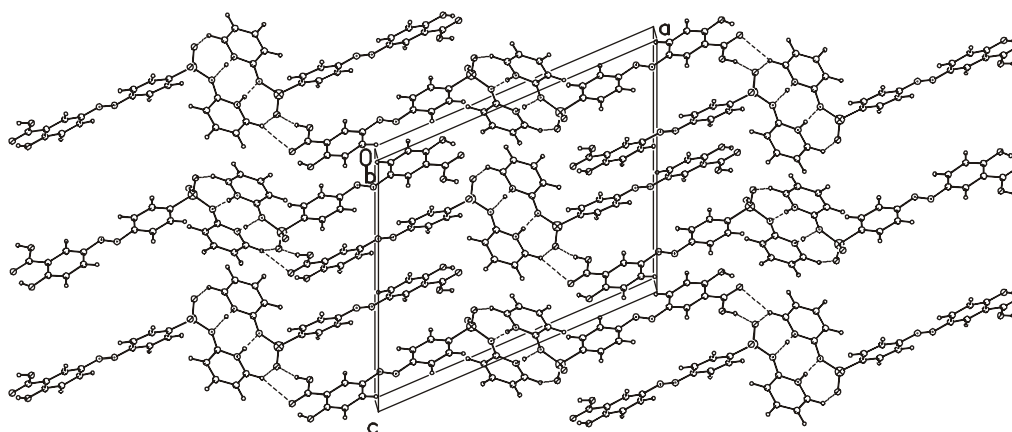
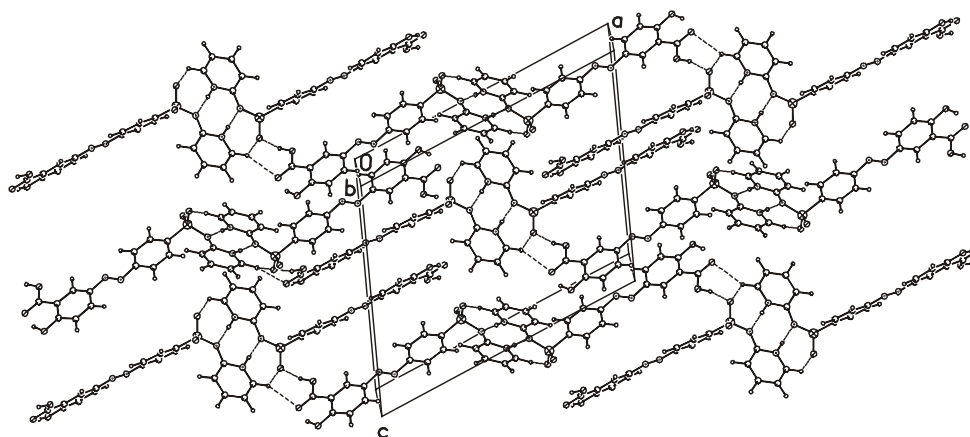
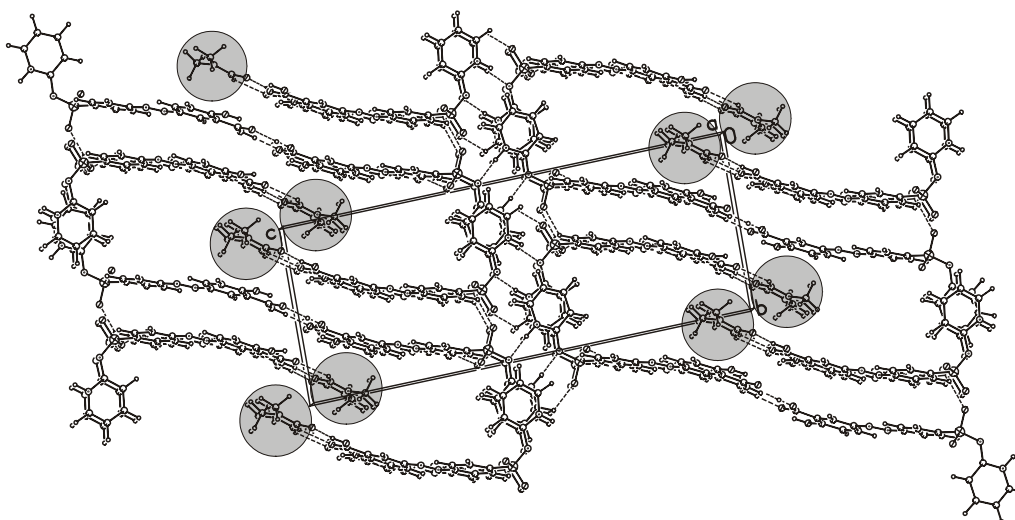


Abbildung 4-37: Kristallpackung von Sulfasalazin, Blickrichtung entlang der [010]-Achse



**Abbildung 4-38:** Kristallpackung von Sulfasalazin. Die Dimere liegen entlang der [100]- und [001]-Achse in einem Winkel von etwa  $95^\circ$  in der Kristallpackung zueinander.

Zum direkten Vergleich der Kristallpackung wird in Abbildung 4-39 auch die Packung des DMF-Solvats von Sulfasalazin aufgeführt. Hier sind deutlich die Packungslücken zu sehen, in denen sich das ungeordnete Wasser befindet.



**Abbildung 4-39:** Zum Vergleich wird hier die Kristallpackung des DMF-Solvats von Sulfasalazin gezeigt. Die grau unterlegten Stellen markieren die Position Methanol-Moleküle in der Kristallstruktur.

Weiterhin ist bei dieser Verbindung die Untersuchung der Konfigurations- und der Konstitutionsisomerie von Interesse. Beide Kristallformen liegen in der *trans*-Konfiguration und somit in der üblichen, energetisch günstigeren Struktur vor.

Die Frage, ob es sich hierbei um eine tautomere Struktur mit einem partiell gesättigten Ring und einer exocyclischen C=N-Doppelbindung (Imido-Form) oder der üblichen Struktur mit einem aromatischen Heterocyclus (Amido-Form) handelt, kann für die solvatreie Kristallform aufgrund der gemessenen C–N-Bindungslängen nicht eindeutig bestimmt werden. Diese sind für den endocyclischen C–N-Abstand zu  $1.359 \text{ \AA}$  und für den

exocyclischen Fall zu 1.354 Å bestimmt worden. Diese Bindungslängen deuten auf ein ausgeprägtes tautomeres System hin, da sie weder der einer C–N-Einfachbindung noch einer C=N-Doppelbindung entsprechen. Auch  $^{15}\text{N}$ -NMR-Messungen führten zur Bestimmung der Position des Wasserstoffatoms zu keinem Resultat, da das Isotopenverhältnis der Verbindung zu niedrig war (nicht  $^{15}\text{N}$ -angereichert), um aussagefähige Spektren zu erhalten. Die Zuordnung des Wasserstoffatoms erfolgte aus der gemessenen Elektronendichte, die zu einer tautomeren Struktur mit einer exocyclischen C=N-Doppelbindung führte.

#### 4.5.6 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Bislang liegt nur eine Einkristallstrukturbestimmung eines DMF–H<sub>2</sub>O–Solvats des Sulfasalazins vor. Dies wurde zum Anlaß genommen, die Einkristallstruktur der solvatreien Form zu bestimmen. Die Versuche, geeignete Einkristalle dieser Verbindung durch Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln zu erzeugen, führte jedoch zu keinem Ergebnis. Erst durch die Diffusionskristallisation über einen Zeitraum von mehreren Monaten konnten Einkristalle der solvatreien Form erhalten werden; und diese wurden dann erfolgreich vermessen.

Die Zelldaten und energetische Daten sind in Tabelle 4-11 wiedergegeben.

**Tabelle 4-11:** Zelldaten und energetische Daten von Sulfasalazin

Modifikationen	I	SI
<i>a</i> [Å]	19.38	7.20
<i>b</i> [Å]	6.11	11.29
<i>c</i> [Å]	16.28	28.20
$\alpha$ [°]	90.00	87.77
$\beta$ [°]	113.25	87.91
$\gamma$ [°]	90.00	82.81
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	1770.5	2272.1
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.495	1.36
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> $\bar{1}$
<i>Z</i>	4	4
Energetische Daten		
Schmelzpunkt [°C] DSC	250.7	—
Schmelzwärme [kJ/Mol]	19.6	—
Packungsenergie[kJ/Mol]	-289.1	-234.7
Packungskoeffizient[%]	70.3	61.6

SI: DMF-Solvat

DSC-Messungen ergeben einen Schmelzpunkt von 250.7 °C mit einer endothermen Wärmetönung von 19.6 kJ/Mol. Für das DMF-Solvat standen keine DSC-Messdaten zur Verfügung, so daß hier kein Vergleich stattfinden konnte.

Die Unterschiede in den Pulverdiffraktogrammen der beiden Kristallformen deuten auf signifikante Unterschiede in der Kristallpackung hin. Dies wurde durch die Untersuchung der Kristallpackungen bestätigt.

Das Sulfasalazin kristallisiert, wie aus Tabelle 4-11 zu ersehen ist, in der Raumgruppe *P*2<sub>1</sub>/*c* mit einem Molekül in der asymmetrischen Einheit. Das Solvat dieser Verbindung kristallisiert

in der triklinen Raumgruppe  $P\bar{1}$  mit zwei Wirt-Molekülen und einem Dimethylformamid-Molekül in der asymmetrischen Einheit.

In beiden Kristallformen liegen die nicht üblichen Imido-Formen mit einer exocyclischen C=N-Doppelbindung vor. Aufgrund von Vergleichen mit ähnlichen Verbindungen aus Datenbankrecherchen, ist es zwar ein bemerkenswertes Ergebnis jedoch tritt diese tautomere Form in einer Reihe von Sulfonamiden (z.B. Sulfapyridin, SST und die SST-Solvate, Sulfasalazin-Solvat) auf.<sup>48, 53, 63</sup> Bei der Solvatstruktur dieser Verbindung kann jedoch eine Änderung der Bindungslängen der C–N-Bindungen beobachtet werden. Im Solvat beträgt der Abstand der endocyclischen C–N-Bindung 1.362 Å während sie bei der exocyclischen C–N-Bindung mit 1.348 Å geringfügig kürzer ist.

Beide Kristallformen haben als gemeinsames Strukturmotiv ein N–H⋯N-Dimer. Hier sind keine großen Unterschiede in den intermolekularen Abständen zu sehen (Tabelle 4-12).

**Tabelle 4-12:** Vergleich der intermolekularen Kontakte der Hauptmotive der beiden Kristallpackungen

Motive	Sulfasalazin	DMF-Solvat
N–H⋯N <sub>Dimer</sub> [III]	1.89Å/178°	1.916Å/176° (A-Molekül) 1.895Å/172° (B-Molekül)
O–H⋯O <sub>Dimer</sub> [I]	—	1.75Å/178° (A-Molekül)
O–H⋯O/		1.53Å/171° (B- + DMF-Molekül)
C–H⋯O <sub>Dimer gemischt</sub> [IV]		2.46Å/126° (B- + DMF-Molekül)
O–H⋯O <sub>Verknüpfung</sub> [XVI]	1.70Å/165°	—

Im Gegensatz zum Reinstoff kristallisiert das DMF-Solvat in der Raumgruppe  $P\bar{1}$  mit zwei unabhängigen Molekülen in der asymmetrischen Einheit. Molekül A bildet je ein inversionssymmetrisches N–H⋯N- und O–H⋯O-Dimer, das zu unendlichen Ketten ausgedehnt ist. Molekül B bildet nur ein inversionssymmetrisches Dimer, an dem ausschließlich N–H⋯N-Brücken beteiligt sind. Beim B-Molekül wird allerdings die weitere Aggregation auf der Carboxylseite und damit die Ausdehnung der Struktur zu Ketten durch Bildung eines Dimers mit dem Dimethylformamid beendet. Hierdurch entstehen kanalartige Lücken in der Kristallpackung, in denen sich ungeordnetes Wasser befindet.<sup>[46]</sup>

Wesentliche Unterschiede werden in der Dichte beider Verbindungen beobachtet, wobei die Dichte des solvatreien Reinstoffs mit 1.495 g/cm<sup>3</sup> signifikant größer ist als jene des Solvats mit 1.36 g/cm<sup>3</sup>. Dies spiegelt sich auch in den Packungskoeffizienten wider (70.3% und

61.6%). Im Allgemeinen geht eine höhere Packungsdichte mit einem höheren Energiegewinn einher, wie aus den berechneten Daten deutlich wird.

Die Anordnung des DMF-Moleküls liegt im Kristall in der gleichen Weise wie bei den Methanol-, Butanol- und Pentanol-Solvaten des Succinylsulfathiazols (Kapitel 4.7.5) vor. Der Abstand ist jedoch aufgrund der C=O-Akzeptorgruppe mit 1.53 Å etwas kürzer als die O-H····O-H-Kontakte in den Alkoholsolvaten (siehe Tabelle 4-21).

Auffallend ist bei der Kristallform des Sulfasalazins, daß im Gegensatz zur Solvatform kein Carboxyl-Dimer gebildet wird, obwohl dies offensichtlich erscheint und im DMF-Solvat auch realisiert ist. Es ist also nicht ausgeschlossen, daß vom Sulfasalazin noch weitere Modifikationen existieren, in denen beide Struktur motive (Motiv I und III) gleichzeitig vorkommen, wie es beim DMF-Solvat der Fall ist.

## 4.6 4-Chlorbenzolsulfonamid

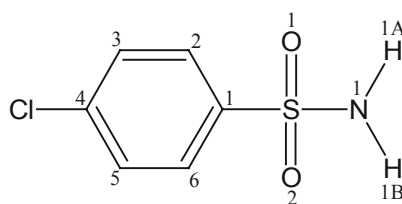


Abbildung 4-40: 4-Chlorbenzolsulfonamid (6)

### 4.6.1 Derzeitiger Kenntnisstand

Bisher wurden weder Strukturdaten von 4-Chlorbenzolsulfonamid publiziert, noch wurden Untersuchungen zur Polymorphie beschrieben.

### 4.6.2 Herstellung von Einkristallen

Die Handelsware wurde unter den unterschiedlichsten Bedingungen kristallisiert, wobei die verschiedenen Kristallisationstechniken, wie Verdampfungs- und Abkühlungskristallisation, Anwendung finden. Bei der Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln, z. B. Essigsäureethylester, Isopropylalkohol, Toluol, Ethanol oder Wasser/Aceton, in verschiedenen Temperaturbereichen wurde wiederholt nur eine Kristallform isoliert, die der monoklinen Raumgruppe  $P2_1/n$  entspricht.



### 4.6.3 Thermoanalyse

Abbildung 4-41 zeigt das Thermogramm von 4-Chlorbenzolsulfonamid. Die Substanz hat eine *onset*-Schmelztemperatur von 151.4°C und besitzt eine Schmelzenthalpie von 29.6 kJ/mol. Die Schmelzpunkte sowohl der Handelsware als auch der in Ethanol umkristallisierten Verbindung sind identisch. Dies ist ein Indiz dafür, daß es sich um dieselbe Kristallform handelt. Die Diskrepanz zu dem in der Literatur angegebenen Schmelzpunkt von 145 – 146.5°C (Reinheit 98.5 %) könnte demnach auf Verunreinigungen der Substanz zurückzuführen sein.

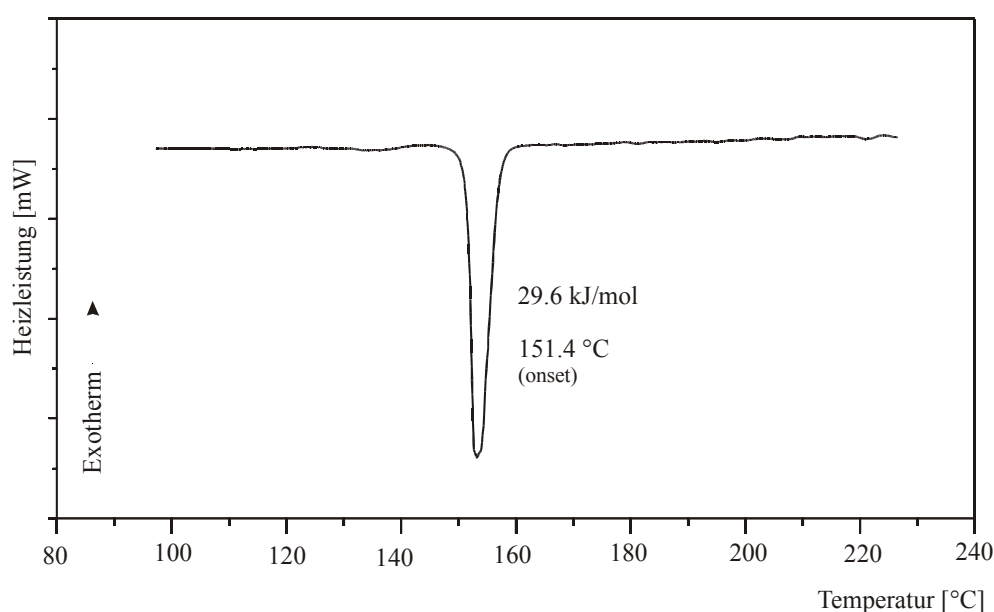


Abbildung 4-41: DSC-Kurve von 4-Chlorbenzolsulfonamid

#### 4.6.4 Pulverdiffraktometrie

Die beiden in Abbildung 4-42 dargestellten Pulverröntgendiffraktogramme des 4-Chlorbenzolsulfonamid (berechnet und experimentell) zeigen identische Muster. Dies deutet auf ein nicht verunreinigtes polykristallines Produkt hin.

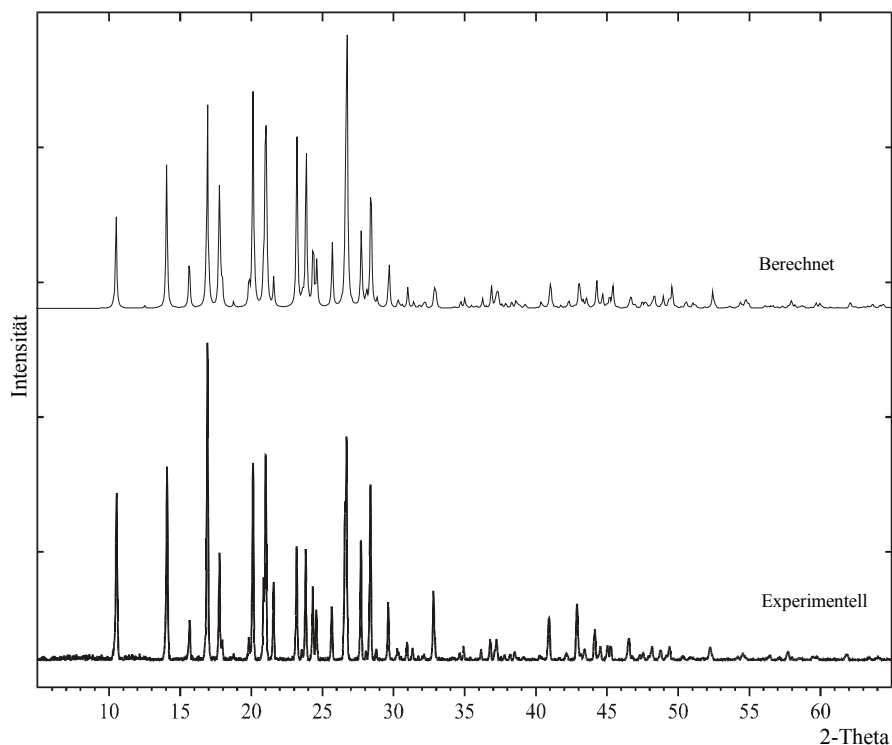
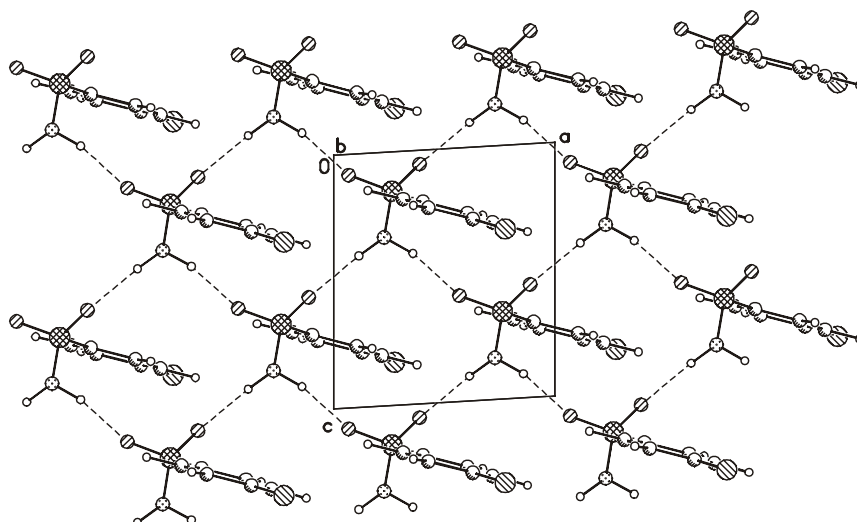


Abbildung 4-42: Pulverdiffraktogramm von 4-Chlorbenzolsulfonamid

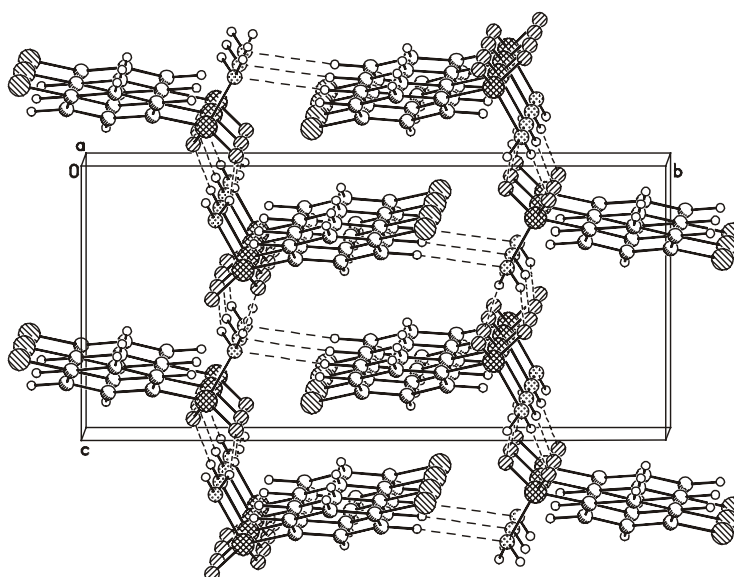
#### 4.6.5 Einkristallstruktur von 4-Chlorbenzolsulfonamid

Die Substanz kristallisiert in der Raumgruppe  $P2_1/n$  mit einem Molekül in der asymmetrischen Einheit. Das Hauptmotiv der Kristallpackung bildet ein Netzwerk aus N-H····O-Wasserstoffbrückenbindungen ( $1.95 \text{ \AA}/162^\circ$ ;  $1.94 \text{ \AA}/167^\circ$ /Synthon XIV), die in Abbildung 4-43 zu sehen sind. Die starken Wasserstoffbrückenbindungen verlaufen in einer Zick-Zack-Kette entlang der  $[100]$ - und  $[001]$ -Achse, so daß zweidimensionale Netzwerke gebildet werden, die in  $(0 \frac{1}{4} 0)$  und  $(0 \frac{3}{4} 0)$  liegen.



**Abbildung 4-43:** Zweidimensionales Netzwerk aus N-H····O-Brückenbindungen, Blickrichtung entlang der [010]-Achse

Die Anordnung der Hauptmotive in der Kristallpackung entlang der [100]-Achse werden in Abbildung 4-44 gezeigt. Hier ist deutlich zu erkennen, wie sie ineinander verzahnt angeordnet sind und durch zusätzliche schwache Wechselwirkungen (C-H····N/2.59 Å/167°) stabilisiert werden.



**Abbildung 4-44:** Ausschnitt aus der Kristallpackung von 4-Chlorbenzolsulfonamid, Blickrichtung entlang der [100]-Achse

#### 4.6.6 Ergebnisse und Diskussion

Das Hauptmotiv der Kristallstruktur des 4-Chlorbenzolsulfonamid ist ausgezeichnet durch ein zweidimensionales Netzwerk starker N–H·····O-Wechselwirkungen. Es dient der Bildung der Zick-Zack-Ketten, die sich dann zweidimensional zu einer Wabenstruktur ausbauen.

Während die Amino-Wasserstoffatome alle am Hauptmotiv durch Brückenbindungen teilhaben, sind bei den Akzeptorgruppen der Sauerstoffatome nur zwei von insgesamt vier beteiligt. Aufgrund dieser Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, daß durch Variation der Kristallisationsbedingungen die Herstellung einer weiteren Kristallform möglich ist. Eine Bestätigung dieser Vermutung konnte bisher nicht erfolgen. Beim Vergleich mit einer ähnlichen Verbindung, dem Tosylamid, zeigt sich der gleiche Packungsaufbau. Es finden sich hier jedoch keine zusätzlichen C–H·····N-Brückenbindungen.

**Tabelle 4-13:** Zelldaten von 4-Chlorbenzolsulfonamid

<i>a</i>	6.64	$\alpha$	90.00
<i>b</i>	16.23	$\beta$	93.34
<i>c</i>	7.58	$\gamma$	90.00
Volumen [ $\text{\AA}^3$ ]	814.6	Dichte [ $\text{g/cm}^3$ ]	1.563
Raumgruppe	$P2_1/n$	<i>Z</i>	4
Energetische Daten			
Schmelzpunkt [ $^{\circ}\text{C}$ ] DSC	151.4		
Schmelzwärme [ $\text{kJ/Mol}$ ]	29.6		
Packungsenergie [ $\text{kJ/Mol}$ ]	-240.2		
Packungskoeffizient [%]	67.8		

## 4.7 Succinylsulfathiazol

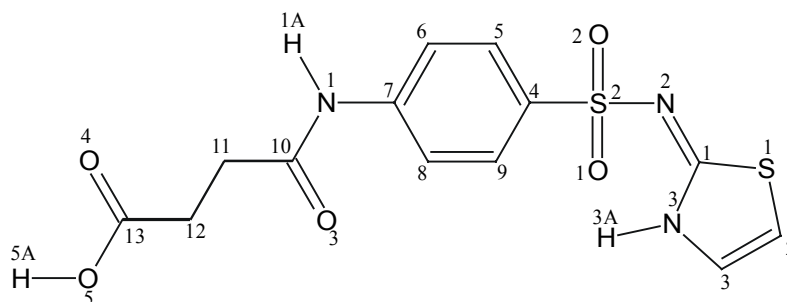


Abbildung 4-45: Succinylsulfathiazol (7)

### 4.7.1 Derzeitiger Kenntnisstand

Das Succinylsulfathiazol (SST) wurde bereits von vielen Arbeitsgruppen untersucht. *Burger* und *Grießer* haben in ihrer Publikation eine umfassende Darstellung der Herstellung, Charakterisierung und Eigenschaften der bis dahin bekannten Kristallformen von SST gegeben.<sup>[47]</sup> Verbindung 7 neigt sehr stark zur Solvatbildung. Röntgenstrukturanalysen existieren von den drei Solvaten aus Butanol, Pentanol und Dioxan sowie von dem Monohydrat H I, das der Handelsware entspricht.<sup>[48]</sup> In dieser Arbeit konnte neben den Einkristallen der Modifikationen I und II auch ein Methanolsolvat hergestellt und vermessen werden.

### 4.7.2 Herstellung der Modifikationen

Die Handelsware stellt das Monohydrat der Verbindung 7 dar. Von H I wurde eine Neubestimmung durchgeführt, da Zweifel an der Art der Darstellung der von *Rodier* hergestellten Kristallform geäußert wurden.<sup>[47]</sup> Zur Herstellung eines Einkristalls des Monohydrats H I wurde nach Vorschrift von *Rodier* eine gesättigte Lösung aus Aceton im Becherglas bis zur ersten Kristallbildung eingeengt und dann bei Raumtemperatur zum Kristallwachstum stengelassen. Die Herstellungsvorschrift von *Rodier* wurde jedoch bestätigt.

Zur Darstellung der Modifikation I wurde das Monohydrat in Acetonitril in der Hitze gelöst und bei RT in einem mit Parafilm abgedeckten Becherglas im Exsikkator sehr langsam kristallisiert. Eine andere Darstellungsform, die von *Burger* und *Grießer* angewendet wurde, verläuft über die Darstellung der Modifikation III (Tempern des Hydrats H I bei 105°C) und anschließendes Umkristallisieren in Acetonitril.<sup>[47]</sup> Zur Darstellung der Modifikation II wurde

zunächst die Modifikation III hergestellt und diese dann aus Ethanol im schwachen Vakuum bei 90°C im Rotationsverdampfer umkristallisiert.<sup>[47]</sup>

Das Methanol-Solvat des SST wurde aus einer methanolischen Lösung der Handelsware (Monohydrat H I) erhalten.

Die Herstellung von Einkristallen der Modifikationen III bis VI und der Hydrate H II und H III gelang nicht. Es konnten nur einige Modifikationen polykristallin hergestellt werden.

### 4.7.3 Thermoanalyse

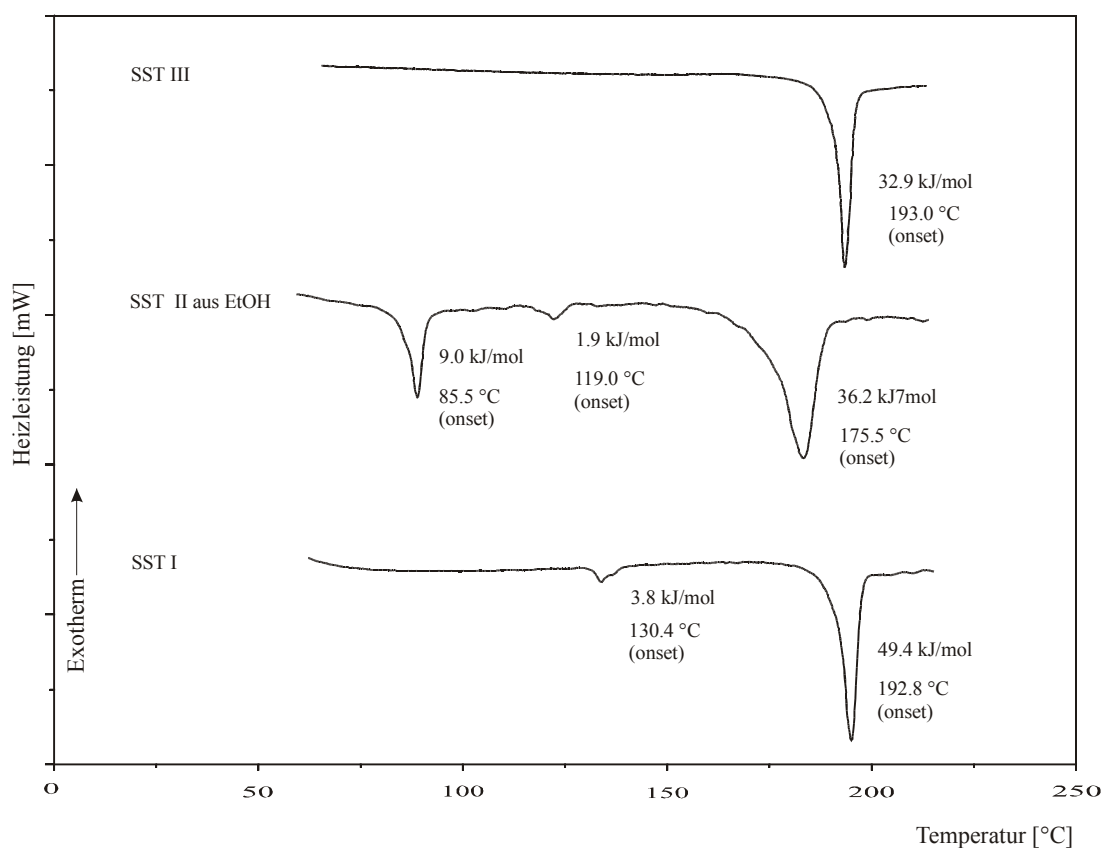
In Abbildung 4-46 sind die Thermogramme der drei polymorphen Kristallformen des SST, die im Rahmen dieser Arbeit hergestellt werden konnten, dargestellt. Da die Modifikationen thermisch relativ instabil sind, zeichnet sich ein uneinheitliches Bild des thermischen Verhaltens dieser Kristallformen ab. Die Zuordnung der einzelnen Modifikationen ist aufgrund ihrer von der Literatur abweichenden Schmelzpunkte nicht allein aus den DSC-Kurven zu ermitteln. So wird in der Literatur z.B. für die Modifikation I ein Schmelzpunkt von 205°C und für Modifikation II von 195°C angegeben. In einer früheren Arbeit von *Burger, Ratz* und *Schulte* werden für diese beiden Modifikationen Schmelzpunkte von 185-191°C bzw. 182-184°C angegeben.<sup>[49]</sup> Die Bestimmung des Schmelzpunktes der Modifikation III ist relativ unsicher und soll bei einer Temperatur von 175-177°C liegen.<sup>[49]</sup> Vielleicht ist dies auf unterschiedliche Herstellungsart zurückzuführen. Dieses Phänomen wird auch bei den Hydraten dieser Verbindung beobachtet.<sup>[47]</sup>

Die Zuordnung wurde aufgrund der Pulverdiffraktogramme durchgeführt, die eine eindeutige Charakterisierung zuließen. Aus der Literatur ist bekannt, daß Verbindungen, deren Modifikationen enantiotropes Verhalten zeigen, Umwandlungstemperaturen von  $300 \pm 30$  K und  $400 \pm 30$  K aufweisen. Die dabei auftretenden Umwandlungsenthalpien betragen ca.  $2.5 \pm 1$  kJ/Mol.<sup>[57]</sup> Dieses Verhalten wird auch beim Succinylsulfathiazol beobachtet. Widersprüchlich ist dagegen das thermische Verhalten der Modifikation I, die kein enantiotropes Verhalten zeigen sollte, jedoch einen endothermen Umwandlungsspeak bei 403 K aufweist. Dies läßt darauf schließen, daß es sich entweder um eine Verunreinigung oder eine Umwandlung in die Modifikation III handelt. Für eine Umwandlung spricht die Umwandlungstemperatur von etwa 403 K und die Umwandlungsenthalpie, die 3.8 kJ/Mol beträgt. Dagegen spricht, daß es sich nachweislich um die Modifikation I handelt, die zur Modifikation III monotrop ist und somit keine Umwandlung erfährt.

Die ähnlichen Schmelzpunkte sprechen für eine Umwandlung in die Modifikation III.

Bei der Modifikation II kann es sich um eine Umwandlung in die Modifikation III handeln, da sich die Kristallformen II und III enantiotrop zueinander verhalten. Dafür spricht, daß es sich hier um eine endotherme Umwandlung handelt (1.9 kJ/Mol), also die Umwandlungswärme-Regel anwendbar ist. Nach der Dichteregeln handelt es sich ebenfalls um Enantiotropie zwischen den beiden Kristallformen. Der erste Peak bei einer Temperatur von 85.5 °C ist wohl auf einen Restgehalt Ethanol zurückzuführen.

Vielleicht ist auch die Art der Gewinnung der Kristallformen für die Diskrepanzen bei den Schmelzpunkten verantwortlich, wie bei den Hydraten bereits erwähnt.

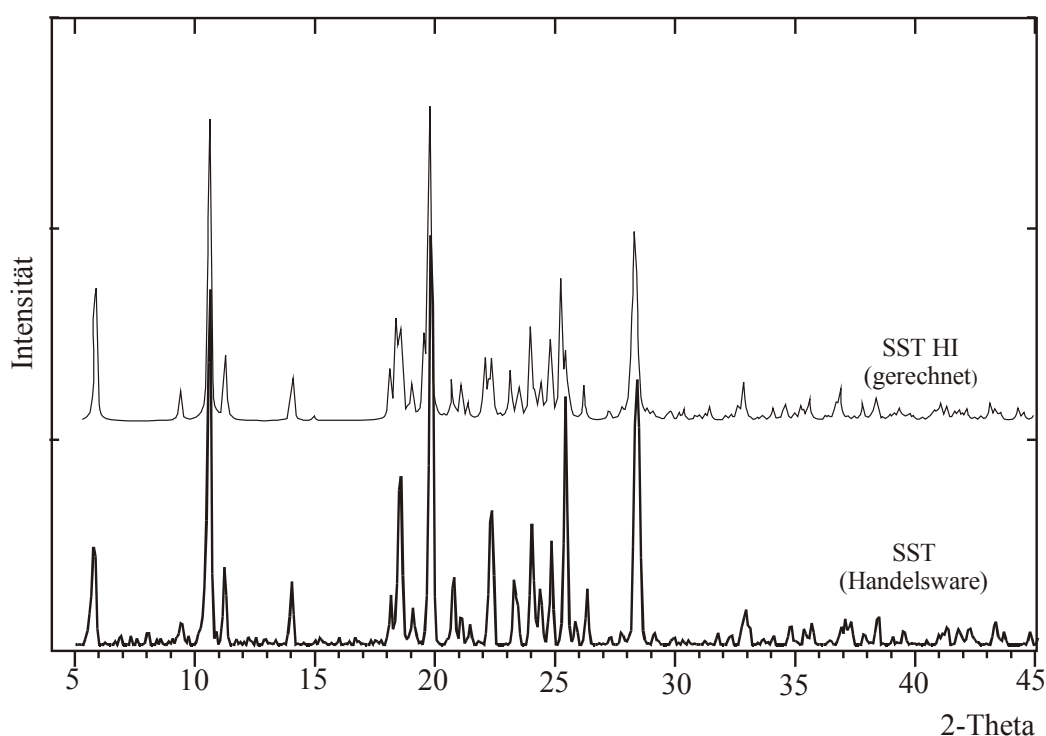


**Abbildung 4-46:** DSC-Kurven der Kristallformen I, II und III des Succinylsulfathiazol

#### 4.7.4 Pulverdiffraktometrie

Aufgrund der Vielzahl der Kristallformen, die das Succinylsulfathiazol ausbildet, sollen die Gruppen (Hydrat, Solvate und polymorphe Formen) jeweils getrennt voneinander betrachtet werden.

In Abbildung 4-47 wird die Handelsware mit dem Pulverdiffraktogramm des bereits bekannten Hydrats verglichen. Sie entspricht dem Monohydrat HI. Das aus den Einkristallstrukturdaten der Form HI gerechnete Diffraktogramm zeigt sehr gute Übereinstimmung.

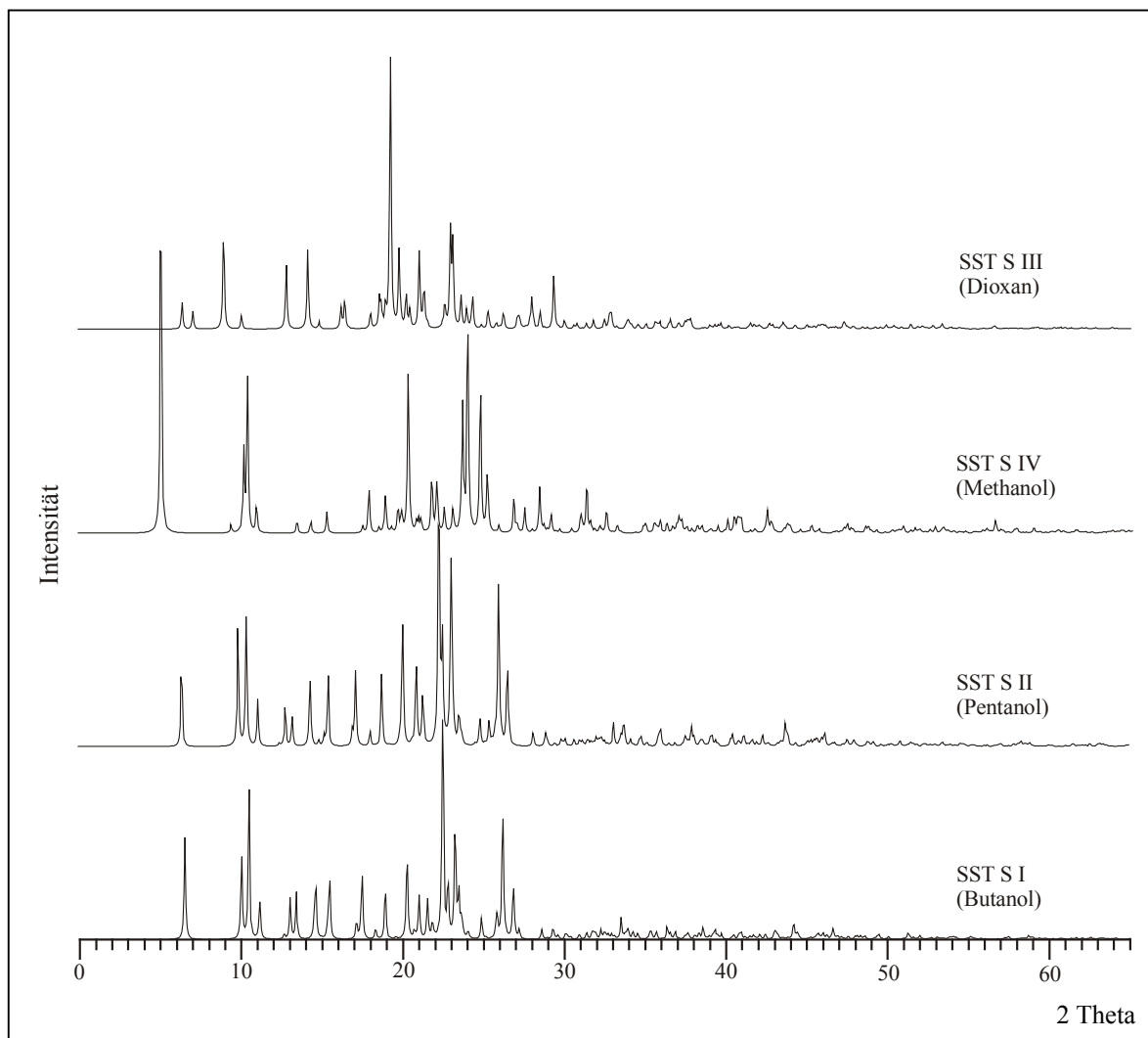


**Abbildung 4-47:** Vergleich der Handelsware mit den Hydratformen des SST

Vom Succinylsulfathiazol ist bekannt, daß es sehr leicht durch den Einbau von Lösungsmitteln Solvate bildet.<sup>[47]</sup> Bei der CSD-Recherche wurden drei Solvate (Butanol (S I), Pentanol (S II) und Dioxan (S III)) gefunden. Aus diesen Einkristallstrukturdaten wurden Pulverdiffraktogramme berechnet und dem in dieser Arbeit charakterisierten Methanol-Solvat (S IV) in Abbildung 4-48 gegenübergestellt. Das Pulverdiffraktogramm des Methanol-Solvats wurde aus den Einkristallstrukturdaten berechnet, da es sich hierbei um eine sehr instabile pseudopolymorphe Kristallform handelt.

Beim S I und S II sind nur geringe Unterschiede zu erkennen. Die Solvate S III und S IV zeigen hingegen deutliche Unterschiede, sowohl zueinander als auch zu den Solvaten S I und S II, in den  $2\theta$  - Werten und Intensitäten und sind somit eindeutig voneinander zu unterscheiden.



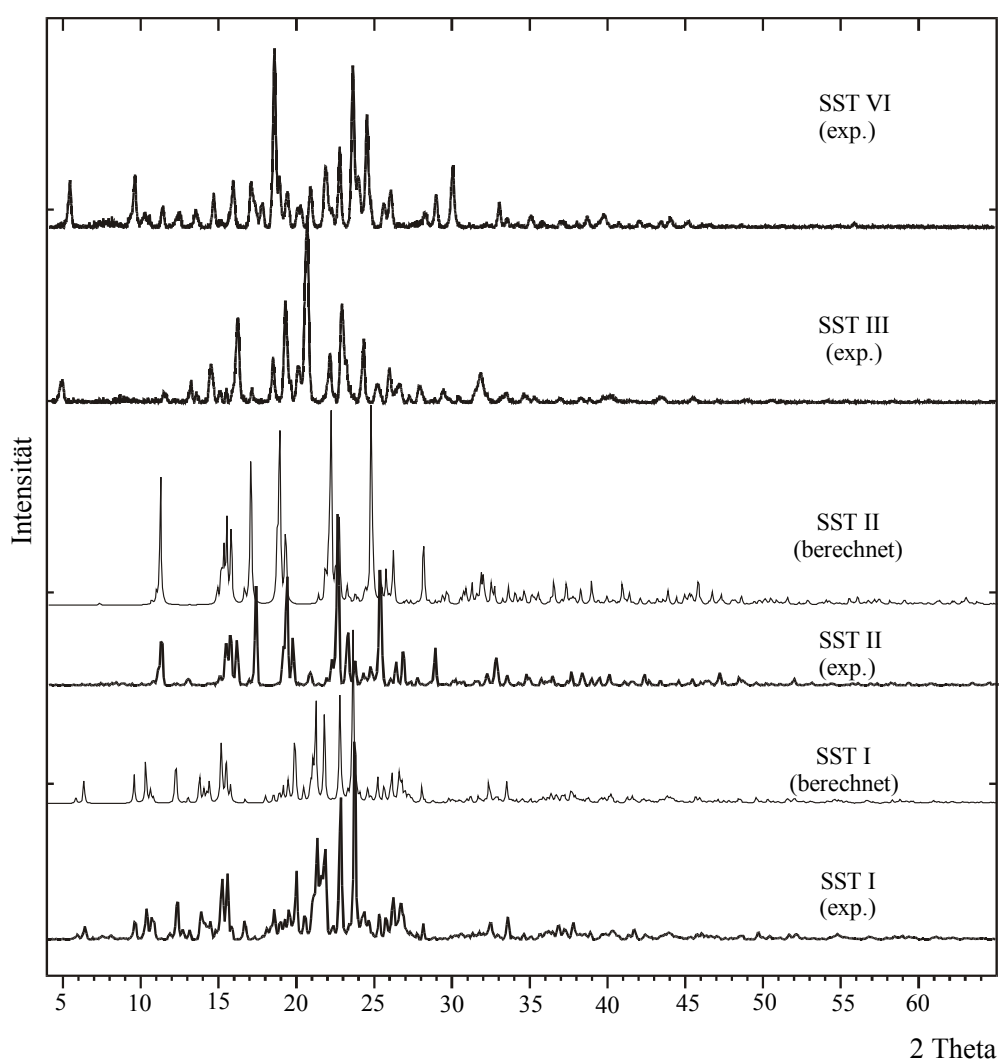


**Abbildung 4-48:** Berechnete Pulverdiffraktogramme der Solvate des SST

In Abbildung 4-49 sind die Pulverdiffraktogramme der in dieser Arbeit hergestellten reinen Kristallformen dargestellt.

Der Vergleich der experimentell ermittelten und der aus Einkristallstrukturdaten berechneten Pulverdiffraktogramme der Modifikation I und II zeigen sehr gute Übereinstimmung der Peaklagen und –intensitäten.

Die Kristallformen III und VI konnten nur polykristallin hergestellt werden, so daß ein Vergleich mit simulierten Pulverdiffraktogrammen nicht möglich war. Die experimentellen Diffraktogramme stimmen jedoch mit denen in der Literatur <sup>[47]</sup> angegebenen sehr gut überein.



**Abbildung 4-49:** Pulverdiffraktogramme der polymorphen Formen I, II, III und VI.

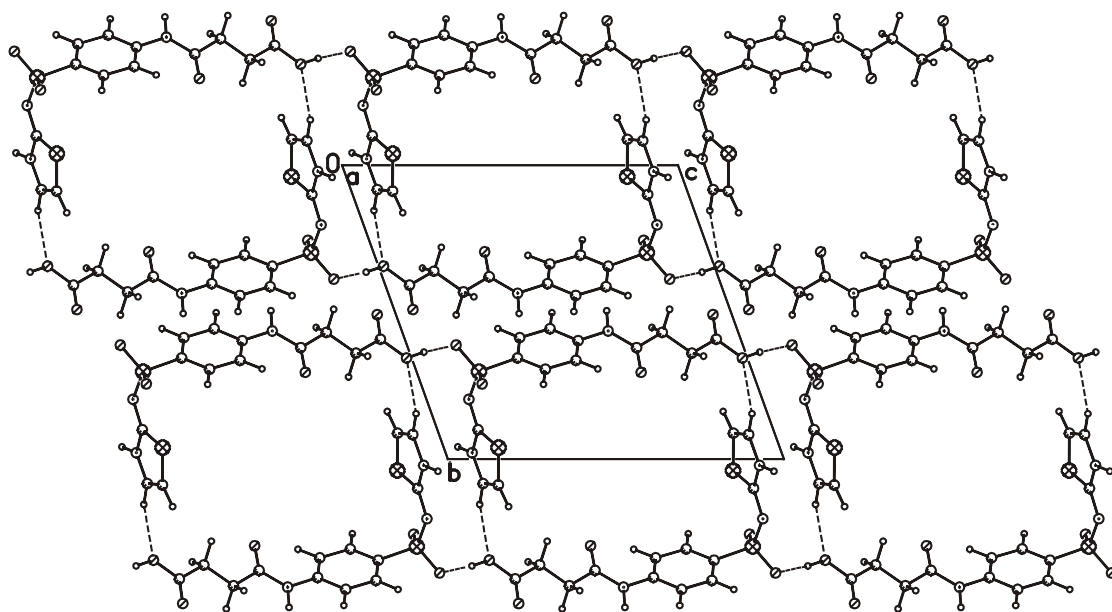
### 4.7.5 Einkristallstruktur der Modifikation I

Die Modifikation I der Verbindung **7** kristallisiert in der Raumgruppe  $P\bar{1}$  mit zwei Molekülen in der asymmetrischen Einheit. Diese werden nachfolgend mit A und B bezeichnet. Die beiden kristallographisch unabhängigen Moleküle bilden jeweils Ketten, basierend auf O–H····O-Wechselwirkungen (Synthon XII) entlang der [001]-Achse. Sie unterscheiden sich nur marginal voneinander und sind in der nachfolgenden Tabelle gegenübergestellt.

**Tabelle 4-14:** Intermolekulare Abstände Ketten in den beiden Molekülen

	A-Molekül	B-Molekül
O–H····O [Å] [XII]	1.77	1.75
O–H····O [°]	173.0	175.0

Die Ketten werden noch über schwache C–H····O-Wechselwirkungen miteinander verknüpft. In Abbildung 4-50 ist ein Ausschnitt der Kristallpackung gezeigt (hier B-Moleküle). Es sind deutlich die über Thiazolringe verknüpften Ketten zu erkennen. Diese verlaufen weiter koplanar entlang der [100]-Achse, so daß sich kanalartige Hohlräume bilden.



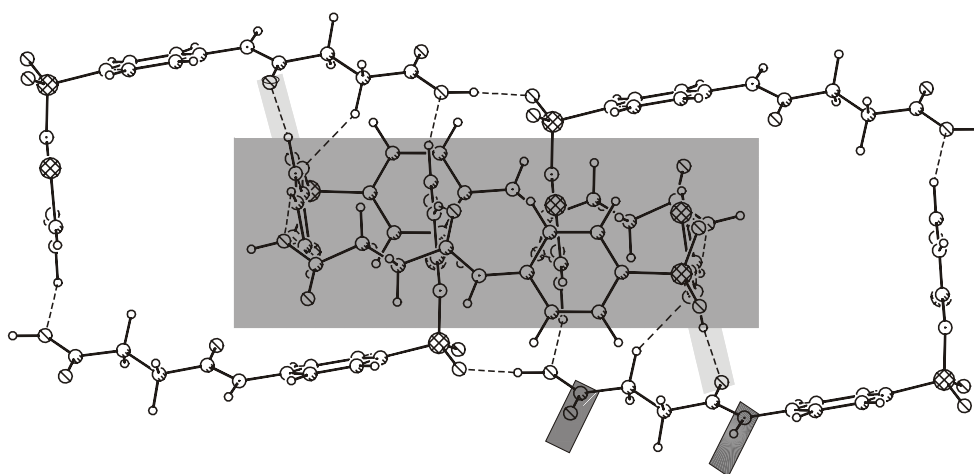
**Abbildung 4-50:** Ausschnitt aus der Kristallpackung der Modifikation I;  
Blick entlang der [100]-Achse

Die A-Moleküle bilden im Prinzip das gleiche Strukturmotiv, sind aber derart versetzt, daß sie mit den Kettenstrukturen von Molekül B wie Kettenglieder ineinandergreifen. Hierbei werden die Hohlräume durch die Thiazolringe ausgefüllt. Wie in Abbildung 4-50 zu sehen ist, verlaufen die Thiazolringe hintereinander und bilden so Kanäle aus.

In Abbildung 4-51 ist die Lage der A-Moleküle in der Kristallpackung im grau unterlegten Bereich angedeutet. Die beiden Strukturelemente sind zusätzlich über zwei N-H····O-Kontakte (in der Abbildung hellgrau unterlegt) zweifach miteinander verknüpft (1.87 Å/162°/ Synthon XVI). Desweiteren bilden die beiden kristallographisch unabhängigen Moleküle ein nicht zentrosymmetrisches N-H····O-Dimer (Synthon II) der Seitenkette. Die Donor- und Akzeptorstellen für die Bildung eines Dimers der Seitenkette sind stellvertretend für alle in Abbildung 4-51 dunkelgrau unterlegt. In Tabelle 4-15 sind die intermolekularen Kontakte des Dimers aufgeführt.

**Tabelle 4-15:** Intermolekulare Wechselwirkungen des Dimers der beiden Moleküle

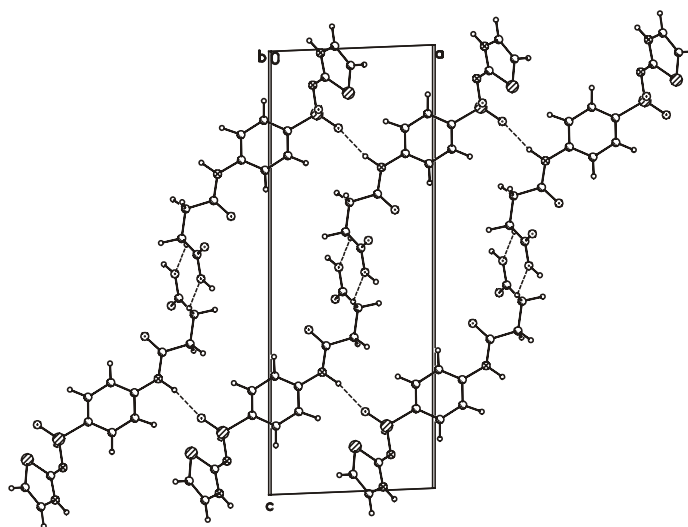
	A-Molekül (Donor)	B-Molekül (Donor)
N-H····O [Å] [II]	1.91	1.90
N-H····O [°]	163	171



**Abbildung 4-51:** Ausschnitt aus der Kristallpackung von SST I; im grau unterlegten Bereich liegen die A-Moleküle. Sie werden über zwei N-H····O-Kontakte mit dem B-Molekül verknüpft (hellgrau). Die dunkelgrau unterlegten Stellen zeigen die Bindungspunkte für das Dimer der Succinylseitenkette.

#### 4.7.6 Einkristallstruktur der Modifikation II

Die Modifikation II kristallisiert in der Raumgruppe  $P2_1/n$  mit einem Molekül in der asymmetrischen Einheit. Die Moleküle sind entlang der  $[100]$ -Achse durch N-H $\cdots$ O-Kontakte (2.01 Å/156°/Synthon XI) zu Ketten verbunden und entlang der  $[001]$ -Achse über ein C-H $\cdots$ O-Dimer verknüpft (2.58 Å/152°/Synthon VI) (Abbildung 4-52). Zwischen translationsverwandten Molekülen bilden sich gemischte Dimere, die durch N-H $\cdots$ O- und O-H $\cdots$ N-Kontakte gekennzeichnet sind. Die so gebildeten komplexen Struktureinheiten verlaufen in Schichten entlang der  $(-2\ 2\ 0)$ -Ebene.



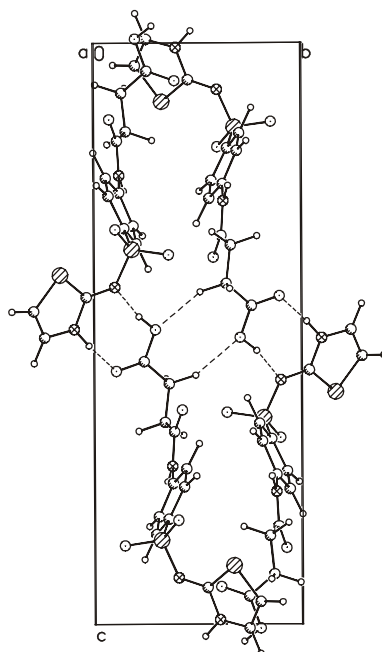
**Abbildung 4-52:** Ausschnitt der Kristallpackung, Blick entlang der  $[010]$ -Achse

Die intermolekularen Abstände der Modifikation II werden in Tabelle 4-16 aufgeführt.

**Tabelle 4-16:** Intermolekulare Wechselwirkungen der Modifikation II

Motive	Abstand[Å]/Winkel[°]
N–H $\cdots$ O <sub>Dimer</sub>	1.80/174
O–H $\cdots$ N <sub>Dimer</sub> ("gemischtes" Dimer) [V]	1.71/170
N–H $\cdots$ O <sub>Kette</sub> [XI]	2.01/156
C–H $\cdots$ O <sub>Dimer</sub> [VI]	2.58/152

In Abbildung-4-53 wird ein Ausschnitt aus der Kristallpackung gezeigt, in dem die Dimerstruktureinheit abgebildet ist.



**Abbildung-4-53:** Ausschnitt aus der Kristallpackung der Mod. II; Blickrichtung entlang der [100]-Achse

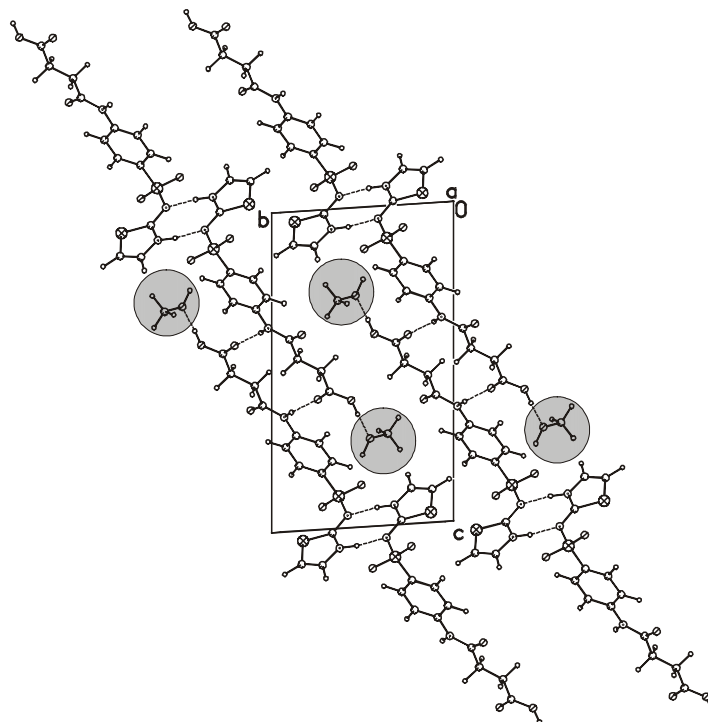
#### 4.7.7 Einkristallstruktur des Methanol-Solvats

Das Methanolsolvat der Verbindung **7** kristallisiert wie die anderen Solvate dieser Verbindung in der Raumgruppe  $P\bar{1}$  mit je einem Wirt und einem Gastmolekül in der asymmetrischen Einheit. Da das Solvat sehr instabil ist und innerhalb kurzer Zeit desolvatisiert, ist eine Röntgenstrukturanalyse problematisch. Die Struktur konnte dennoch bei  $-90^{\circ}\text{C}$  in Perfluorethylenöl bestimmt werden. Die Moleküle bilden Bänder in der (011)-Ebene. Diese Bänder werden durch zwei zentrosymmetrische Dimere gebildet. Die Stickstoffatome des Thiazolrings und der Amidgruppe bilden ein N–H····N-Dimer (Synthon III) und in der Seitenkette wird ein weiteres N–H····O-Dimer (Synthon II) gebildet. Die Kontakte sind in Tabelle 4-17 aufgeführt.

**Tabelle 4-17:** Intermolekulare Abstände in den beiden Dimeren des Methanol-Solvats

	Abstand [Å]	Winkel [°]
N–H····O-Dimer (Seitenkette) [II]	2.01	165
N–H····N-Dimer [III]	1.84	172

Der Aufbau der Kristallpackung wird in Abbildung 4-54 gezeigt.



**Abbildung 4-54:** Ausschnitt aus Kristallpackung des Methanol-Solvats

Die Methanolmoleküle bilden zwei Kontakte zum Wirtmolekül aus. Das Sauerstoffatom des Methanols dient als Akzeptor und bildet eine  $\text{O-H}\cdots\text{O}_{\text{Solvat}}$ -Wasserstoffbrückenbindung ( $1.67 \text{ \AA}/175^\circ/\text{Synthon XVI}$ ) an der Carboxylgruppe der Succinylseitenkette eines jeden Moleküls und füllt somit die Lücken aus, die zwischen den Seitenketten und den Thiazolringen entstehen. Desweiteren fungieren sie als Donator und verbrücken die Dimerstruktureinheiten entlang der  $[100]$ -Achse über  $\text{O-H}_{\text{Solvat}}\cdots\text{O}_{\text{Sulfo}}$ -Kontakte ( $1.77 \text{ \AA}/172^\circ/\text{Synthon XVI}$ ). Die Beobachtung kann auch bei den übrigen Alkoholsolvaten der Verbindung gemacht werden. Aufgrund der geringeren Größe und Platzbedarfs des Methanolmoleküls im Gegensatz zu den längerkettigen Alkoholen sind die Hohlräume, in denen das Solvatmolekül eingelagert wird, deutlich weniger ausgeprägt, so daß das Methanolsolvat eine deutlich höhere Dichte hat. Es wird bei dem Methanol-Solvat eine Dichte von  $1.527 \text{ g/cm}^3$  bei einer Messtemperatur von  $-90^\circ\text{C}$  bestimmt. Sie hat unter den Solvaten dieser Verbindung, auch unter Berücksichtigung der Meßtemperatur, die dichteste Packung. Die Diskrepanz zwischen den Dichten des Pentanolsolvats ( $1.366 \text{ g/cm}^3$ ) und des Dioxansolvats ( $1.506 \text{ g/cm}^3$ ) kann ähnlich erklärt werden, denn hier ist auch sicherlich der vergleichsweise höhere Platzbedarf des langkettigen Alkohols gegenüber dem ringförmigen Dioxanmolekül dafür verantwortlich. Bei gleichem Molekulargewicht von  $88 \text{ g/Mol}$  und höherem Platzbedarf ergibt sich dadurch eine wesentlich geringere Dichte von  $1.366 \text{ g/cm}^3$ . Die gleichen Überlegungen gelten auch für das Butanolsolvat.

---



### 4.7.8 Ergebnisse und Diskussion

Das Succinylsulfathiazol ist ein Sulfonamid, das ein ausgeprägtes polymorphes Verhalten zeigt. Dieses Verhalten erstaunt eigentlich nicht, da Verbindungen, die über eine Seitenkette verfügen, unterschiedliche Konformationen ausbilden können.<sup>[50]</sup> Es sind sechs polymorphe Modifikationen, drei Hydrate und eine Reihe von Solvaten bekannt. Einkristallröntgenstrukturanalysen liegen von Butanol-, Pentanol- und Dioxan-Solvaten vor. In dieser Arbeit konnten die Einkristallstrukturen der Modifikationen I und II sowie ein Methanolsolvat aufgeklärt werden. Die Einkristallstruktur des Hydrat I wurde in dieser Arbeit nochmals bestimmt, da *Burger* Zweifel an der Herstellungsmethode von *Rodier* angab.<sup>[47]</sup> Burger erhielt nach dieser Methode (Kristallisation aus Aceton bei Raumtemperatur) immer das Acetonsolvat. Auf eine detaillierte Packungsbetrachtung des Monohydrats wird hier verzichtet, da diese bereits in der Literatur beschrieben ist.<sup>[48]</sup> Die Zelldaten aller bekannten Einkristallstrukturen sind in Tabelle 4-18 aufgeführt.

**Tabelle 4-18:** Zelldaten und thermodynamische Daten von Succinylsulfathiazol

Modifikationen	I	II	SI	SH	SIH	SIV	HI <sup>6</sup>
<i>a</i> [Å]	8.80	8.32	5.18	8.64	8.67	5.65	16.12
<i>b</i> [Å]	13.33	7.99	9.42	8.93	9.01	12.77	5.11
<i>c</i> [Å]	14.15	22.43	17.35	14.03	14.20	14.12	19.52
$\alpha$ [°]	67.86	90	86.44	82.33	82.72	94.48	90
$\beta$ [°]	77.43	92.28	89.61	78.40	78.68	100.92	93.70
$\gamma$ [°]	74.51	90	84.92	89.40	88.30	99.96	90
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	1468.7	1489.0	842.7	1051.0	1078.0	978.0	1605.0
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.604	1.585	1.527	1.357	1.366	1.506	1.545
Raumgruppe	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> <sub>2<sub>1</sub></sub> / <i>n</i>	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> <sub>2<sub>1</sub></sub> / <i>c</i>
<i>Z</i>	4	4	4	2	2	2	4
Meßtemperatur [°C]	-100	-120	-90	21	21	21	-100
Energetische Daten							
Schmelzpunkt [°C] DSC	192.8 <sup>7</sup>	195 <sup>c</sup>	—	—	—	—	—
Schmelzpunkt [°C] TM	204 <sup>c</sup>	195-199 <sup>c</sup>	—	—	—	—	123-125 <sup>8</sup>
Schmelzwärme [kJ/Mol]	49.4	—	—	—	—	—	—
Schmelzwärme <sub>ber.</sub> [kJ/Mol]	—	45.2	—	—	—	—	—
Umwandlungswärme [kJ/Mol]	—	9.0	—	—	—	—	—
Packungsenergie[kJ/Mol]	-332.2	-137.7	-319.2	-341.4	-376.9	—	-380.7
Packungskoeffizient [%]	72.2	72.5	70.6	67.4	68.8	—	70.0

S I: Methanol-Solvat S II: Butanol-Solvat S III: Pentanol-Solvat S IV: Dioxan-Solvat HI: Monohydrat

<sup>6</sup> Eigene Einkristallstruktur

<sup>7</sup> In dieser Arbeit; Burger gibt sowohl diesen als auch einen Schmelzpunkt von 205°C an

<sup>8</sup> Aus der Literatur entnommen.<sup>[47]</sup>

Durch die thermische Instabilität der Verbindung können die thermodynamischen Daten aus den DSC-Messungen nicht reproduzierbar erhalten werden. Dies drückt sich mitunter durch starke Abweichungen in den Werten von denen in der Literatur beschriebenen aus.<sup>[47]</sup> In den Modifikationen I und II sowie dem Hydrat kommen unterschiedliche Struktur motive vor. Dies liegt sowohl darin begründet, daß die Succinylseitenkette in unterschiedlichen Konformationen vorliegen kann, als auch die große Anzahl möglicher Wechselwirkungen zur Ausbildung unterschiedlicher Strukturen führt, in denen zum Teil mehr als ein Molekül in der asymmetrischen Einheit vorliegt.

Tabelle 4-19 gibt eine Übersicht der gebildeten Struktur motive der polymorphen Kristallformen und des Hydrats H I.

**Tabelle 4-19:** Struktur motive der Modifikationen I, II und des Hydrats des Succinylsulfathiazol

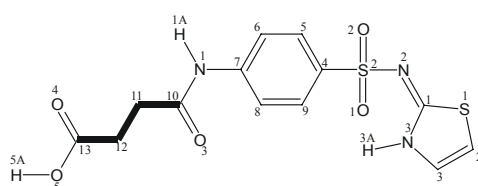
Modifikationen →	I	II	H I
Motive ↓			
O-H·····O <sub>Kette</sub> [XII]	1.77/173 (A-Molekül) 1.75/175 (B-Molekül)	—	—
N-H·····O <sub>Verknüpfung, II — I</sub> [XVI] N-H·····O <sub>Kette</sub> [XI]	1.73/170 1.87/162 —	2.01/156	—
N-H·····O <sub>Dimer</sub> O-H·····N <sub>Dimer</sub> ("gemischtes" Dimer) [V]	—	1.80/174 1.71/170 Carboxylgr./ Thiazolring	—
N-H·····O <sub>Dimer</sub> [II] (Seitenkette)	1.91/163 (A-Molekül) 1.90/171 (B-Molekül)	—	1.94/177
N-H·····N <sub>Dimer</sub> [III]	—	—	1.85/174
C-H·····O <sub>Dimer</sub> [VI]	—	2.36/144	—
O-H <sub>W</sub> ·····O <sub>Verknüpfung</sub> O-H·····O <sub>W</sub> [XVI]	—	—	1.82/162 1.83/177 1.66/169
Schmelzpunkt [°C] <sup>a</sup>	193–205	175	
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.604	1.585	1.545
Packungskoeffizient [%]	72.2	72.5	70
Energie [kJ/Mol]	-332.2	-137.7	-380.7

<sup>a</sup>: Bestimmung der Schmelzpunkte unsicher, da thermisch relativ instabil

Die Modifikation I und II unterscheiden sich nicht nur signifikant in den gebildeten Struktur motiven, sondern auch in der Konformation der Seitenkette. Während sie in der Modifikation I in der antiperiplanaren Form vorliegt, zeigt die Seitenkette der Modifikation II

die energetisch ungünstigere synclinal Konformation.<sup>[51]</sup> Das geht auch mit den Gitterenergien der beiden Modifikationen konform (siehe Tabelle 4-18).

Die Torsionswinkel sind der Tabelle 4-20 zu entnehmen. Das Zusammenspiel der unterschiedlichen Konformationen der Seitenketten und Anzahl von Molekülen in der asymmetrischen Einheit führt bei den Modifikationen I und II zu gänzlich verschiedenen Motiven, wie der Tabelle 4-19 zu entnehmen ist. Es handelt sich bei den Modifikationen I und II um konformationspolymorphe Kristallformen.



**Tabelle 4-20:** Übersicht der wichtigen Torsionswinkel aller Kristallformen des Succinylsulfathiazols

SST	Konformation	(C11 – C12)
Modifikation I	Antiperiplanar	-175.4°
Modifikation II	Synclinal	66.4°
Hydrat I	Synclinal	69.5°
Solvat I (Butanol)	Antiperiplanar	-178.2°
Solvat II (Pentanol)	Antiperiplanar	-178.7°
Solvat III (Dioxan)	Antiperiplanar	177.9°
Solvat IV (Methanol)	Antiperiplanar	177.5°

Das Hydrat bildet als Hauptmotive der Kristallpackung zwei unterschiedliche Dimere entlang der [001]-Achse (siehe Tabelle 4-19). Das Hydratwasser dient als Akzeptor für die endständige Hydroxylgruppe und bildet als Donor zwei O-H<sub>w</sub>·····O-Wasserstoffbrückenbindungen zu einem Sulfo-Sauerstoffatom und zum Carbonyl-Sauerstoffatom der Seitenkette. Das Wassermolekül ist insgesamt mit den beiden Wasserstoffatomen als Donor und einem Sauerstoffatom als Akzeptor am Kristallaufbau beteiligt. Es bildet also die Verknüpfung zwischen den Dimereinheiten, das Hydrat stellt somit eine Wirt-Gast-Einschlußverbindung dar. Insgesamt erhöht sich durch den Einschluß des Hydratwassers die Anzahl der vorhandenen Wasserstoffbrückenbindungen. Bei Betrachtung der Konformation der Seitenkette des Hydrats scheint durch den Einbau des Hydratwassers eine Konformationsoptimierung nicht zu erfolgen, obwohl dies bei vielen Gitter-Einschlußverbindungen beobachtet wird.<sup>[52]</sup>

Die energetisch ungünstigere synclinal Konformation der Seitenkette beim Hydrat könnte allerdings durch die zusätzlich freiwerdende Energie der Wechselwirkungen, die durch den Einbau des Wassermoleküls entstehen, kompensiert werden. Das kann ein Grund für die Stabilität der Hydratform sein, die beim SST die Handelsform darstellt und mit Abstand den höchsten Energiegewinn dieser drei Kristallformen zeigt. Prinzipiell muß nicht unbedingt eine Korrelation zwischen der Packungsenergie und Stabilität ersichtlich sein oder vorliegen, wie das Beispiel der Hydrate des Sulfanilamids zeigen.

Die Konstitutionsisomerie der Modifikationen I und II und des Hydrates vom SST liegen, wie Verbindung **5**, in den tautomeren Strukturen mit einer exocyclischen C=N-Doppelbindung vor. Für die Kristallformen wurden die Positionen der Wasserstoffatome aus den gemessenen Elektronendichten (Fourier-Map) bestimmt. Beim Hydrat hat der Einbau des Kristallwassers offensichtlich keinen Einfluß auf die Tautomerie dieses Moleküls.

### Die Solvate des Succinylsulfathiazols (SST)

Bei den Solvaten werden auch, wie bei den solvat- und wasserfreien Formen, die nicht üblichen tautomeren Strukturen mit einem partiell gesättigten Ring und einer exocyclischen C=N-Doppelbindung in der Sulfonamid-Gruppe ausgebildet. Die Position des Wasserstoffatoms des in dieser Arbeit beschriebenen Methanol-Solvats, wurde wie in Verbindung **5** bestimmt. In der Reihe der Alkohol-Solvate fällt auf, daß die Differenzen zwischen den endo- und exocyclischen C–N-Bindungen mit Zunahme der Kohlenstoffkette vom Methanol zum Pentanol immer größer werden, d.h. der Einfachbindungscharakter der endocyclischen gegenüber der exocyclischen C–N-Bindung nimmt zu. Hier wären sicherlich weitere Einkristallstrukturanalysen der SST-Solvate von Ethanol, Propanol und den längerkettigen Alkoholen von Interesse, um diese Annahme zu bestätigen.

SST neigt verstärkt zur Bildung von Wirt-Gast-Verbindungen. Diese können in zwei Typen unterschieden werden. Zum einen die Clathrate mit schwachen Wechselwirkungen und zum anderen die Gitter-Einschluß-Verbindungen mit energetisch günstigeren Wirt-Gast-Wasserstoffbrücken (starke Wechselwirkungen).<sup>[52]</sup>

Vom SST sind bisher drei Solvate, zwei Alkohol- und ein Ether-Solvat strukturell untersucht worden. In dieser Arbeit konnte mit der Einkristallstruktur des Methanol-Solvats ein weiteres Alkohol-Solvat bestimmt werden.

Bei den Alkohol-Solvaten der Verbindung **7** handelt es sich um Gitter-Einschlußverbindungen, die sich durch starke Wechselwirkungen des Solvat-Moleküls zum SST-Molekül auszeichnen. Die Solvat-Moleküle sind in den Kanälen, die durch die Wirt-Moleküle gebildet werden, über starke O–H·····O-Wechselwirkungen koordiniert. Auch die Konformation der Succinylseitenkette liegt in diesen Solvaten in der energetisch günstigeren antiperiplanaren Konformation vor (siehe Tabelle 4-20). Hierin ist sicherlich durch den Einbau des Solvat-Moleküls ein Energiegewinn für die Kristallpackung zu sehen. Beim Dioxan-Solvat liegen etwas andere Verhältnisse vor. Bei diesem Solvat werden sowohl Merkmale eines Clathrat-Typs, als auch einer Gitter-Einschlußverbindung beobachtet. Es kommen auf ein Wirt-Molekül zwei Dioxanmoleküle. Ein Gast-Molekül liegt im Clathrat-Typ vor und wird nur durch schwache Wechselwirkungen gebunden, das zweite Dioxanmolekül bildet starke Wechselwirkungen zum Wirt-Molekül aus, ist also als Gitter-Einschlußverbindung zu sehen. Bei den von *Bock et. al.* untersuchten Verbindungen wird die Kristallisation von Wirt-Gast-Verbindungen der N,N'-Di(arylsulfuryl)-*p*-phenylendiamin-Derivate sowohl durch den Energiegewinn bei der Ausbildung von Wasserstoffbrücken

zwischen Solvat- und Gast-Molekül, aber auch durch Optimierung unvorteilhafter Sulfonamid-Konformationen, in den gastfreien Kristallen dieser Verbindung begünstigt.<sup>[52]</sup>

Trotz des allgemeinen Energiegewinns der Gitter-Einschluß-Verbindungen im Vergleich zu den Chlathraten weisen alle hier betrachteten Solvate eine relativ geringe Stabilität auf. Diese ist trotz der starken Wechselwirkungen zum Gastmolekül äußerst gering und wird in der Literatur mit weniger als zwei Stunden angegeben.<sup>[53]</sup> Die Haltbarkeit des Methanol-Solvats beläuft sich aufgrund visueller Beobachtungen auf wenige Minuten.

In Tabelle 4-21 sind die Struktur motive der Solvate des Succinylsulfathiazols vergleichend dargestellt.

**Tabelle 4-21:** Struktur motive der Solvate des Succinylsulfathiazols

Modifikationen →	S I (Methanol)	S II (Butanol)	S III (Pentanol)	S IV (Dioxan)
Motive ↓				
N-H·····O <sub>Kette</sub> [XI]	—	2.11/166	2.16/158	—
N-H·····O <sub>Dimer</sub> [II] (Seitenkette)	2.01/165			1.99/171
N-H·····N <sub>Dimer</sub> [III]	1.84/172	1.83/167	1.86/164	1.86/173
C-H·····O <sub>Solvat</sub> [XVI]				2.55/123 (Dioxan 1)
O-H <sub>Solvat</sub> ·····O <sub>Sulfo</sub> [XVI]	1.77/172	2.01/138	1.86/166	—
O-H·····O <sub>Solvat</sub> [XVI]	1.67/176	1.71/153	1.70/169	1.71/159 (2x) (Dioxan 2)
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.527 <sup>a</sup>	1.357	1.366	1.506
Energie [kJ/Mol]	-319.2	-341.4	-376.9	—
Packungskoeffizient[%]	70.6	67.4	68.8	—

S I: MeOH-Solvat      S II: Butanol-Solvat      S III: Pentanol-Solvat      S IV: Dioxan-Solvat

<sup>a</sup> Es handelt sich um die Röntgendichte bei -90°C

Als Hauptmotive besitzen alle Solvate gemeinsam N-H·····N-Dimere, die von den Wirtmolekülen gebildet werden. Bei den Alkohol-Solvaten dient die Hydroxygruppe des Alkohols einerseits als Donor und andererseits als Akzeptor für O-H·····O-Wasserstoffbrückenbindungen mit vergleichbaren Wasserstoffbrückenbindungslängen. Das Dioxan ist nicht in der Lage als O-H-Donor aufzutreten, bildet jedoch als Akzeptormolekül vergleichbare Wasserstoffbrückenbindungslängen wie die Alkohole aus. Vom Methanol- und Dioxan-Solvat werden als zusätzliche Motive Seitenkettendimere ausgebildet, während vom Butanol- und Pentanolsolvat N-H·····O-Ketten bevorzugt werden. Die Ausbildung von Dimeren durch die Succinylseitenkette der Moleküle führt offensichtlich zu Kristallpackungen mit deutlich höherer Packungsdichte. Die Dichten der Solvate SI und SIV

liegen mit 1.527 und 1.506 g/cm<sup>3</sup> um etwa 10 bis 20% höher als die Packungsdichten der Solvate SII und SIII mit 1.357 und 1.366 g/cm<sup>3</sup>.

Es fällt auf, daß in allen bisher besprochenen Kristallformen keine Carbonsäuredimere auftreten, obgleich sie als offensichtliches Synthon eigentlich bei einer Verbindung mit endständiger Carboxylgruppe auftreten sollten. Bei den Solvaten kann dies darauf zurückzuführen sein, daß der Einbau des Solvatmoleküls offensichtlich die Bildung eines solchen Motivs unterdrückt. Eventuell führt die Bildung eines Carbonsäuredimers zu geometrisch und energetisch ungünstigen Kristallpackungen und damit zu weniger stabilen Modifikationen. Dieses Motiv könnte in den bisher noch nicht untersuchten Modifikationen verwirklicht sein.

---

## 4.8 Anhydro-succinylsulfathiazol

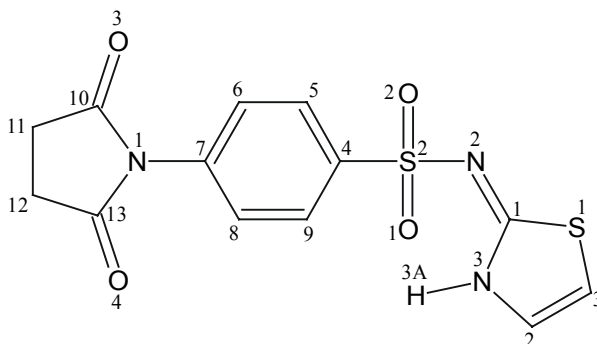


Abbildung 4-55: Anhydro-succinylsulfathiazol (8)

### 4.8.1 Derzeitiger Kenntnisstand

Die hier dargestellte Verbindung wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben.

### 4.8.2 Herstellung der Modifikationen

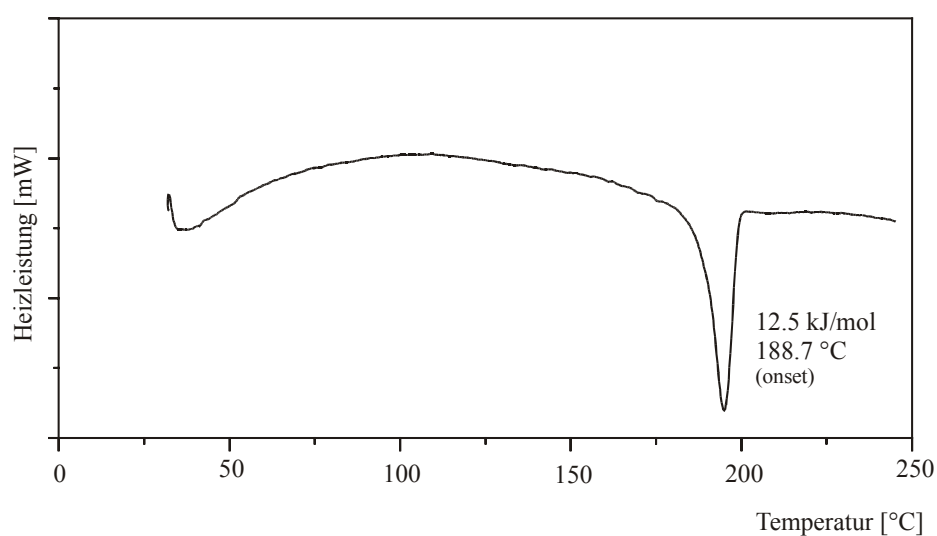
Der erste Einkristall dieser Verbindung wurde aus der bei thermomikroskopischen Untersuchungen entstandenen Schmelze der Verbindung 7 (Succinylsulfathiazol) isoliert. Er ist offensichtlich durch eine Dehydratisierungsreaktion in der Schmelze entstanden.

Die Darstellung des Monohydrats dieser Verbindung gelang durch Umkristallisieren der Schmelze aus Wasser.



### 4.8.3 Thermoanalyse

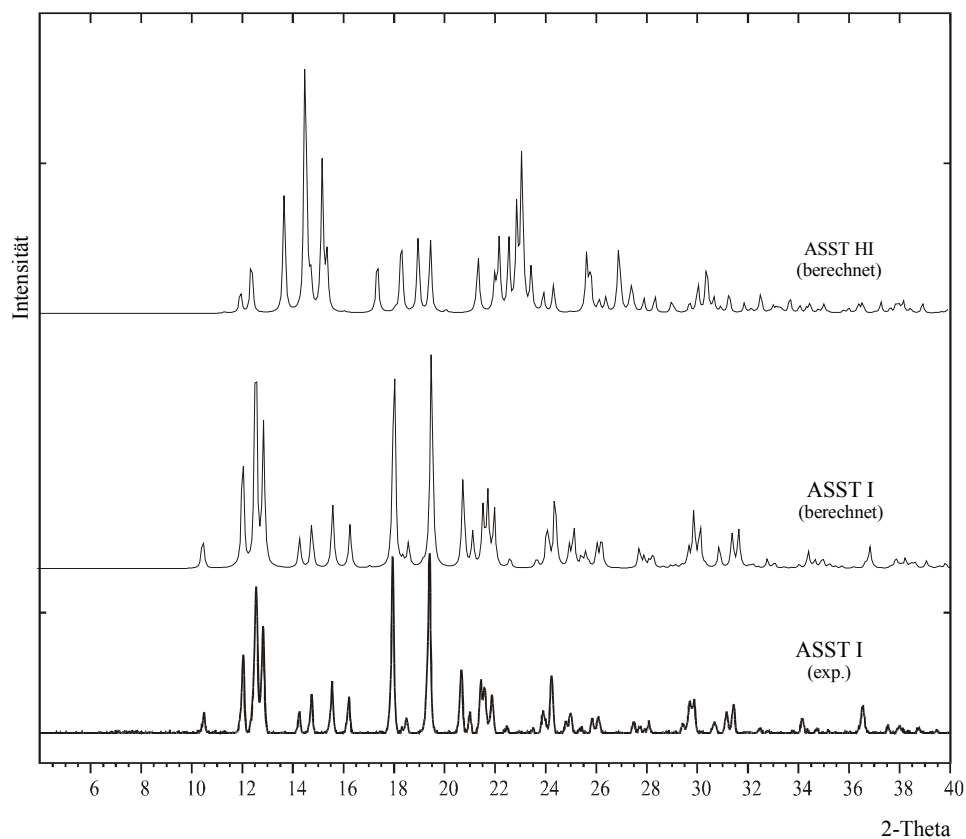
Es wurde eine Thermoanalyse dieser Substanz vorgenommen. Die DSC-Kurve zeigt das thermische Verhalten der wasserfreien Kristallform. Der Schmelzpunkt liegt bei einer onset-Temperatur von 188.7 °C und hat eine Schmelzenthalpie von 12.5 kJ/mol. Die Enthalpie kann der Abbildung 4-56 entnommen werden.



**Abbildung 4-56:** DSC-Kurve der Kristallform vom Anhydro-succinylsulfathiazol.

#### 4.8.4 Pulverdiffraktometrie

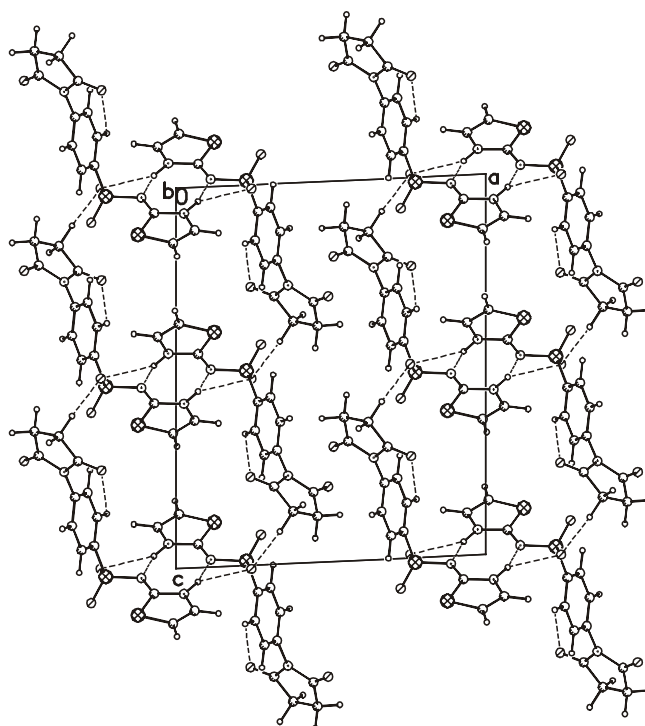
In Abbildung 4-57 sind die zwei Kristallformen des Anhydro-succinylsulfathiazol gegenübergestellt. Das experimentell ermittelte Diffraktogramm entspricht sehr gut dem aus den Einkristallstrukturdaten berechneten Pulverdiffraktogramm. Der Einbau des Hydratwassers in das Kristallgefüge im Monohydrat macht sich durch deutliche Unterschiede im Beugungsmuster bemerkbar.



**Abbildung 4-57:** Pulverdiffraktogramme der 2 Kristallformen des Anhydro-succinylsulfathiazols (ASST), **Oben:** Hydratform; **Unten und Mitte:** Vergleich der exp. und ber. Pulverdiffraktogramme wasserfreien Form.

#### 4.8.5 Beschreibung der Einkristallstruktur von Anhydro-succinylsulfathiazol

Das Anhydro-succinylsulfathiazol kristallisiert in der Raumgruppe  $P2_1/c$  und besitzt ein Molekül in der asymmetrischen Einheit. Die Strukturlösung ergab auch bei dieser Verbindung, wie bei den Verbindungen **5** und **7** eine tautomere Struktur mit einer exocyclischen C=N-Doppelbindung. Ein Ausschnitt aus der Packung der Moleküle im Kristallgitter ist mit Blick in Richtung der [010]-Achse in Abbildung 4-58 dargestellt.



**Abbildung 4-58:** Packungsausschnitt der Verbindung **8**,  
Blickrichtung entlang der [010]-Achse

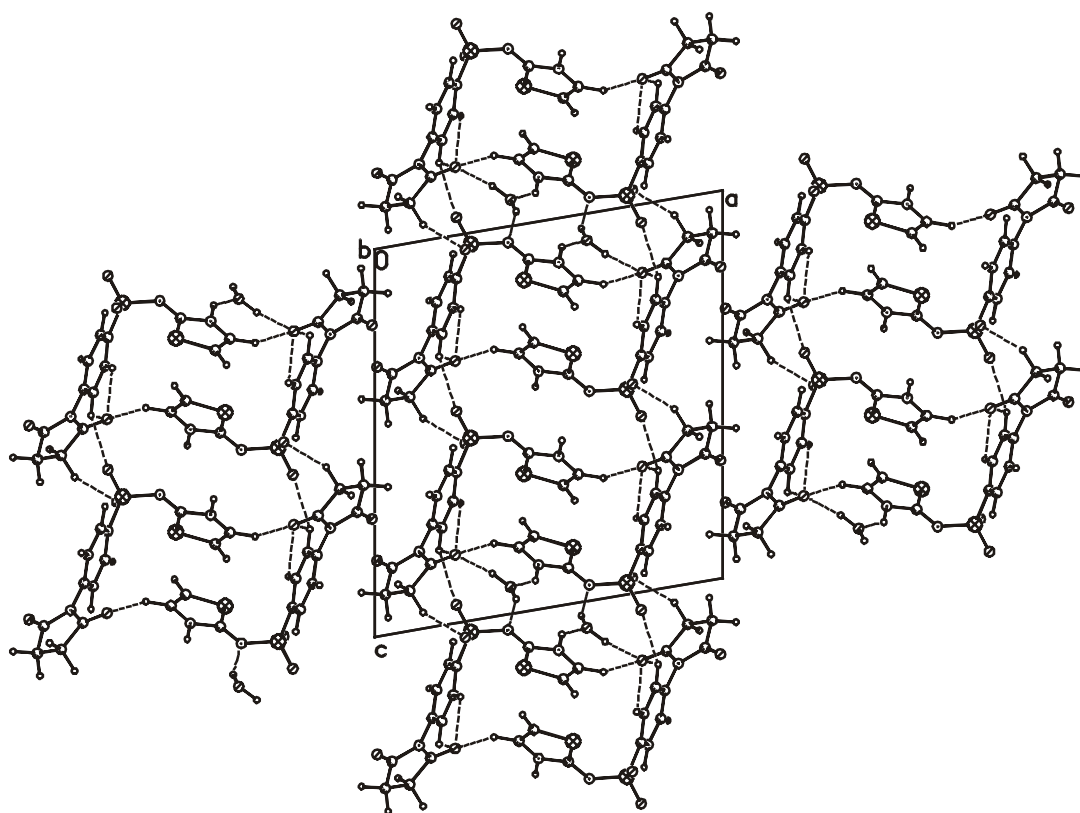
Als Hauptmotiv ergibt sich ein zentrosymmetrisches  $\text{N-H}_{\text{Thiazol}} \cdots \text{N}$ -Dimer mit einem intermolekularen Kontakt von 2.05 Å und einem Winkel von etwa  $155^\circ$  (Synthon III). Die Moleküle stehen über ein Inversionszentrum in Beziehung. Entlang der [001]-Achse sind die Dimere gewinkelt und entlang der [010]-Achse werden koplanar angeordnete Stapel beobachtet. Diese sind durch zusätzliche schwache  $\text{C-H} \cdots \text{O}$  Wechselwirkungen stabilisiert.

**Tabelle 4-22:** Intermolekulare Wechselwirkungen der wasserfreien Kristallform

Motive	Abstand[Å]/Winkel [°]
$\text{N-H}_{\text{Thiazol}} \cdots \text{N}_{\text{Amino}}$ (Dimer)	2.05/155
$\text{C-H} \cdots \text{O}_{\text{Kette}}$	2.40/143
$\text{N-H}_{\text{Thiazol}} \cdots \text{O}_{\text{Sulfo}}$ [XVI]	2.44/140

#### 4.8.6 Einkristallstruktur von Anhydro-succinylsulfathiazol-Monohydrat

Die Kristalle des Monohydrats der Verbindung **8** liegen in der Raumgruppe  $P2_1/c$  mit je einem Wirt- und einem Wassermolekül in der asymmetrischen Einheit vor. Das Packungsmotiv dieser Struktur zeigt gewisse Ähnlichkeiten zum Nithhydrat, allerdings wird die Bildung von  $\text{N-H}_{\text{Thiazol}} \cdots \text{N}$ -Dimeren, wie sie in der wasserfreien Form vorkommen, verhindert, da das Sauerstoffatom des Hydratwassers als Akzeptor für eine  $\text{N-H}_{\text{Thiazol}}$ -Donorgruppe dient ( $1.86 \text{ \AA}/140^\circ/\text{Synthon VIII}$ ). Das Wassermolekül fungiert mit einem seiner Wasserstoffatome als Donor und bildet eine  $\text{O-H}_w \cdots \text{N}_{\text{Amino}}$ -Wasserstoffbrückenbindung ( $2.08 \text{ \AA}/156^\circ/\text{Synthon VIII}$ ), so daß die über eine  $2_1$ -Achse in Beziehung stehenden Moleküle ein doppelt verbrücktes Dimer bilden. Das zweite Wasserstoffatom dient als Donor für eine weitere starke  $\text{O-H}_w \cdots \text{O}_{\text{Keto}}$ -Wasserstoffbrückenbindung ( $1.95 \text{ \AA}/165^\circ/\text{Synthon XVI}$ ).



**Abbildung 4-59:** Ausschnitt aus der Kristallpackung von **8**-Hydrat, Blickrichtung entlang der  $[010]$ -Achse

Außerdem verlaufen entlang der [001]-Achse eine Reihe schwacher C-H·····O-Wechselwirkungen, die zu einer zusätzlichen Stabilisierung führen. In Tabelle 4-23 sind nochmals alle Wasserstoffbrückenbindungen der Kristallpackung aufgeführt.

**Tabelle 4-23:** Intermolekulare Kontakte des Hydrats

Motive	Abstand[Å]/Winkel [°]
N–H <sub>Thiazol</sub> ·····O <sub>w</sub>	1.86/140
O–H <sub>w</sub> ·····O <sub>Keto</sub>	1.95/165
O–H <sub>w</sub> ·····N <sub>Amid</sub>	2.08/156
C–H·····O <sub>Sulfo</sub>	2.53/130 2.52/129

#### 4.8.7 Ergebnisse und Diskussion

Das Anhydro-succinylsulfathiazol fiel bei der thermoanalytischen Untersuchung der Verbindung **7** an. Die Verbindung entstand als Dehydratisierungsprodukt aus der Schmelze. Es wurde zunächst angenommen, daß es sich hierbei um eine Modifikation der untersuchten Substanz handelte. Der auf diese Weise entstandene einzige Einkristall bei dieser Untersuchung war von geeigneter Größe und Qualität, so daß eine Kristallstrukturbestimmung durchgeführt werden konnte. Der Versuch, diese Substanz in makroskopischen Mengen zu erzeugen, gelang durch vorsichtiges Schmelzen des SST in einem Becherglas mit Hilfe einer Heißluftpistole. Die Schmelze wurde abgekühlt, aus Acetonitril umkristallisiert und pulverdiffraktometrisch untersucht. Der Vergleich mit dem aus der Einkristallstruktur berechneten Pulverdiffraktogramm ergab eine sehr gute Übereinstimmung der Peaklagen und -intensitäten. Das anschließende Rekristallisieren aus Wasser führte letztlich zu einer sehr instabilen Hydratform. Nach zahlreichen Versuchen gelang die Kristallisation eines geeigneten Einkristalls. Die Vermessung wurde aufgrund der Instabilität in einer mit Mutterlauge gefüllten Glaskapillare vorgenommen.

Die Verbindung zeigt, wie die Verbindungen **5** und **7**, Konstitutionsisomerie (Tautomerie). Die beiden Kristallformen liegen in der Struktur mit einem partiell gesättigten Ring und einer exocyclischen C=N-Doppelbindung im Kristall vor. Die Zuordnung des Wasserstoffatoms an das Thiazol-Stickstoffatom erfolgte aus der gemessenen Elektronendichte. Die endo- und exocyclischen C–N-Bindungslängen des Hydrats zeigen keine signifikanten Unterschiede. Aufgrund der Instabilität des Hydrats sind keine weiteren Untersuchungen möglich, die über das Phänomen der Tautomerie Aufschluß geben könnten.

Die Zelldaten der beiden Kristallformen sind in der untenstehenden Tabelle aufgeführt.

**Tabelle 4-24:** Zelldaten und energetische Daten von Anhydro-succinylsulfathiazol

Modifikationen	I	H I
$a$ [Å]	13.76	14.82
$b$ [Å]	6.67	6.68
$c$ [Å]	16.86	16.26
$\alpha$ [°]	90	90
$\beta$ [°]	92.66	99.53
$\gamma$ [°]	90	90
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	1545	3136.7
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.459	1.505
Raumgruppe	$P2_1/c$	$P2_1/c$
$Z$	4	8
Energetische Daten		
Schmelzpunkt [°C] DSC	188.7	—
Schmelzwärme [kJ/Mol]	12.48	—
Umwandlungswärme [kJ/Mol]	—	—
Packungsenergie[kJ/Mol]	-243.9	-210.5
Packungskoeffizient [%]	65.9	69.8

Die DSC-Untersuchungen ergaben für das Nichthydrat einen Schmelzpunkt mit einer *onset*-Temperatur von 188.7° und eine Schmelzenthalpie von etwa 12.5 kJ/Mol. Für das Hydrat sind aufgrund der Instabilität keine interpretierbaren Ergebnisse vorhanden.

Der Vergleich der Einkristallstrukturen zeigt im wesentlichen, daß die Moleküle in beiden Kristallformen säulenartig in Richtung der [001]-Achse im Kristallgitter verlaufen. Bei der Betrachtung der intermolekularen Wechselwirkungen zeigen sich jedoch markante Unterschiede. Während sich beim Nichthydrat als Hauptmotiv ein N–H·····N-Dimer bildet, das koplanar entlang der [010]-Achse verläuft, zeigt die Packung der Hydratform mit zwei Wassermolekülen doppelt verbrückte Dimere. Ferner bildet das zweite Wasserstoffatom eine starke Wasserstoffbrücke zu einem Keto-Sauerstoffatom. Somit ist das Hydratwasser zweimal als Donor- und einmal mit dem Sauerstoffatom als Akzeptor an der Kristallpackung beteiligt. Wie Datenbankrecherchen (CSD) an Carbonsäuren ergeben haben, liegt dieses Motiv in nur etwa 5% aller hinterlegten Strukturen vor.<sup>[61]</sup> Dies deutet auf ein energetisch relativ ungünstiges Motiv hin. Die Packungsenergie der wasserfreien Form der Verbindung **8** liegt mit 243.9 kJ/Mol deutlich niedriger als die der Hydratform mit 210.5 kJ/Mol. Dieser Energieunterschied ist vermutlich für die geringe Stabilität der Hydratform verantwortlich, obwohl in der Hydratform deutlich mehr und stärkere bzw. kürzere intermolekulare Abstände

vorliegen. Offensichtlich ist auch in dieser Verbindung kein Zusammenhang zwischen der Stabilität oder anderer makroskopischer Größen und der Anzahl und der Länge der intermolekularen Wechselwirkungen festzustellen.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Polymorphie von pharmakologisch wirksamen Sulfonamiden im Hinblick auf strukturelle Unterschiede untersucht. Tabelle 5-1 zeigt die für die Untersuchungen herangezogenen Verbindungen:

**Tabelle 5-1:** Zusammenstellung von bisher bekannten und im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen Modifikationen der untersuchten Sulfonamide.

Substanz	bisher bekannte Anzahl an		in dieser Arbeit <b>kristallographisch</b> beschriebene neue Kristallformen <sup>*</sup>
	Kristallformen <sup>*</sup>	Hydraten (H) / Solvaten (S) <sup>*</sup>	
Sulfanilamid	3 (3)	1 (H) (1)	1 +1 (H)
1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff	1 (0)	0	1
Sulfanilharnstoff	1 (0)	1 (H) (0)	1 (H)
Sulfamerazin	2 (2)	0	2
Sulfasalazin	1 (0)	1 (S) (1)	1
Succinylsulfathiazol	6 (0)	3 (H) (1) + 3 (S) (3)	2 + 1 (S)
Anhydro-succinylsulfathiazol	0	0	1 + 1 (H)
4-Chlorbenzolsulfonamid	1 (0)	0	1

<sup>\*</sup>: (x): bereits kristallographisch beschrieben

Mit Ausnahme des 4-Chlorbenzolsulfonamids und des 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoffs zeigen die untersuchten Substanzen Polymorphie bzw. Pseudopolymorphie.

Es sollte versucht werden, von bereits bekannten, aber noch nicht röntgenkristallographisch untersuchten Modifikationen die Kristallstrukturen aufzuklären. Dies konnte für die Verbindungen Sulfanilharnstoff, 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff, 4-Chlorbenzolsulfonamid, Sulfasalazin und für 2 Modifikationen des Succinylsulfathiazols realisiert werden.

Vom Succinylsulfathiazol wurden die Modifikationen I und II von insgesamt sechs Modifikationen aufgeklärt. Es handelt sich um konformationspolymorphe Kristallformen. Dieser Umstand liegt nahe, da es sich um eine Verbindung mit einer funktionalisierten C<sub>4</sub>-Seitenkette handelt. Die Konformationspolymorphie von *n*-butylierten Verbindungen wurde bereits von *Henck* ausführlich untersucht. Das Verhalten wird auch bei Verbindungen mit endständig substituierten *n*-Butylseitenketten, die ein sp<sup>3</sup>-Stickstoff- oder Sauerstoffatom besitzen, beobachtet. In dieser Arbeit konnte ebenfalls gezeigt werden, daß die Konformationspolymorphie auch bei funktionalisierten und nicht nur endständig substituierten Seitenketten vorhanden ist. Während die Modifikation I eine antiperiplanare Konformation besitzt, liegt bei der Modifikation II eine synclinale Konformation vor. Dies



führt letztlich zu unterschiedlichen bzw. zusätzlichen Strukturmotiven. Thermoanalytische Messungen an den Verbindungen ergeben, wie in der Literatur beschrieben, Umwandlungstemperaturen in der Nähe von 400 K, die Umwandlungswärmen betragen ca.  $3 \pm 1.5$  kJ/Mol.

Auch bei den Verbindungen Sulfanilharnstoff und 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff kann von Konformationspolymorphie gesprochen werden, da hier ebenfalls unterschiedliche Konformationen der Seitenketten realisiert werden und dadurch verschiedene Struktur motive resultieren. Während die Moleküle vom Sulfanilharnstoff im Kristallgitter über Ketten miteinander verknüpft sind, zeigt 1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff aufgrund der Konformation der Thiocarbamidgruppe als zusätzliches Strukturmotiv ein Dimer. Beim Sulfasalazin, einer schwer zu kristallisierenden Verbindung, liegt bisher keine Kristallstruktur der solvat- und hydratfreien Form vor. Die Versuche, geeignete Einkristalle dieser Verbindung durch Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln zu erzeugen, führten jedoch zu keinem Ergebnis. Erst durch die Diffusionskristallisation über einen sehr langen Zeitraum gelang es erstmalig, die solvat- und hydratfreie Kristallform zu erhalten.

Weiterhin konnten im Rahmen dieser Arbeit eine Reihe neuer Modifikationen und pseudopolymorphe Kristallformen vom Sulfanilamid, Sulfamerazin und Succinylsulfathiazol kristallisiert werden. Vom Sulfanilamid konnte eine vierte Modifikation und ein weiteres Monohydrat erhalten werden. Unter Verwendung der Schmelzpunkte und Dichten wurde ein E/T-Diagramm für das Sulfanilamid erstellt, um das polymorphe Verhalten der Modifikation IV zu den bereits bekannten Kristallformen festzustellen. Aus dem Diagramm ergibt sich für die Modifikation IV enantiotropes Verhalten zu den Modifikationen I und III und monotropes Verhalten zu II.

In dieser Kristallform konnte eine Bandstruktur als zusätzliches neues Motiv bei den Modifikationen des Sulfanilamids aufgezeigt werden. Das erhaltene Monohydrat II ist eine relativ instabile Verbindung, dessen Dehydratisierung bereits kurze Zeit nach dem Herausnehmen aus der Mutterlauge zu beobachten ist. Der Einbau des Wassermoleküls in das Kristallgefüge und der Beteiligung aller Akzeptor- und Donorgruppen an den Wasserstoffbrückenbindungen hat aber offensichtlich keinen stabilisierenden Einfluß auf die Kristallstruktur, wie dies beim Sulfanilharnstoff-Monohydrat der Fall ist.

Zur Liste der Solvate des Succinylsulfathiazols konnte ein weiteres Solvat (Methanol) dieser Verbindung hinzugefügt werden. Sie zeigt ähnlich instabiles Verhalten wie die Monohydrate des Sulfanilamids.

Ein weiteres Beispiel für die gleichzeitige Kristallisation mehrerer Modifikationen aus Lösung liefert das Sulfamerazin. Bislang waren nur zwei Modifikationen bekannt. In dieser Arbeit konnten zwei weitere Modifikationen (III und IV) erhalten werden, die gleichzeitig mit der Modifikation I vorlagen. Während sich die Modifikation III deutlich durch den rhomboedrischen Kristallhabitus von den anderen Kristallformen unterscheidet, zeigt die Modifikation IV keine deutlichen Unterschiede. Es konnte an diesem Beispiel gezeigt werden, daß die gleichzeitig auftretenden Kristallformen nicht nur nahezu energetisch äquivalente Strukturen haben, sondern auch einen strukturell äquivalenten Aufbau mit nahezu identischen Packungen mit ähnlichen Packungsmotiven besitzen. Auch in diesem Fall wurde ein E/T-Diagramm erstellt. Demnach sind die Kristallformen I, II und III enantiotrop. Für die Modifikation IV können keine eindeutigen Aussagen gemacht werden, da eine morphologische Unterscheidung, und somit eine Auslese einzelner Kristalle zur Bestimmung des Schmelzpunktes, nur sehr schwer möglich ist.

Ferner konnte in dieser Arbeit eine neue Verbindung erhalten werden, das Anhydro-succinylsulfathiazol (ASST). Bei dieser Substanz konnte sowohl die reine Verbindung als auch ein Monohydrat kristallisiert werden. Auch bei dieser Verbindung ist das Monohydrat eine sehr instabile Kristallform.

Die Verbindungen Sulfasalazin (5), Succinylsulfathiazol (7) und Anhydro-succinylsulfathiazol (8) können als Konstitutionsisomere (Tautomere) vorliegen. Es stellt sich die Frage, ob in diesen Verbindungen die übliche Struktur mit einem aromatischen Heterocyclus (Amido-Form) oder einem partiell gesättigten Ring mit einer exocyclischen C=N-Doppelbindung in der Sulfonamid-Gruppe (Imido-Form) vorliegt. Die Position des Wasserstoffatoms wurde aus den gemessenen Restelektronendichten bestimmt. Wie bereits in Kap. 3.3 näher erläutert, erzielten die spektroskopischen Untersuchungen mit der  $^{15}\text{N}$ -NMR-Spektroskopie keine klärenden Resultate, da es sich nicht um isotopenangereicherte Verbindungen handelte. Von IR-spektroskopischen Messungen wurde abgesehen, da es sich bei den in Frage kommenden Kristallformen, insbesondere im Fall der Solvate des SST und ASST um sehr instabile Kristallformen handelte. Ferner können sich durch die Probenpräparation Modifikationsumwandlungen bzw. Modifikationsgemische ergeben, die zu falschen Annahmen führen würden.

Wie insbesondere die Beispiele der Hydrate und Solvate zeigen, ist ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen makroskopischen und mikroskopischen Größen bei dieser Verbindungsklasse nicht feststellbar. Als Beispiel sei hier aufgeführt, daß das Auftreten bestimmter Struktur motive, sowie die darin vorhandenen intermolekularen Abstände

(mikroskopische Größen) offensichtlich keinen Schluß auf Zusammenhänge mit z. B. der Stabilität, Dichte etc. (makroskopische Größen) zulassen.

Strukturelle Einflüsse wie

- unterschiedliche elektronische Gegebenheiten (1-Sulfanilyl-1-thioharnstoff, 1-Sulfanilyl-2-thioharnstoff, Einbau von Hydratwasser)
- Unterschiede im Aufbau der Wasserstoffbrückenbindungen und damit der Bildung unterschiedlicher Struktur motive sowie
- Unterschiede in der Konformation der Seitenketten am Beispiel von Succinylsulfathiazol, Sulfanilharnstoff und der beiden oben genannten Thioharnstoffderivate.

zeigen, daß diese zur Ausbildung verschiedener Modifikationen führen können.

## 6 Anhang

### 6.1 Strukturdaten

#### 6.1.1 Protokoll zur Strukturanalyse von Sulfanilamid Form IV (sulua0m).

Name	sulua0m	
Formel	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	
Molekulargewicht	172.20	
Dichte (berechnet)	1.505 g/cm <sup>3</sup>	
F(000)	720	
Temperatur	293(2) K	
Kristallgröße	0.3 x 0.2 x 0.05 [mm]	
Kristallfarbe	farblos	
Kristallform	Plättchen	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	<i>Pca</i> 2 <sub>1</sub>	
Zelldimensionen	$a = 10.599(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 17.514(4) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$ .
	$c = 8.1868(16) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	1519.7(5) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Reflexe zur Zellbestimmung	5704	
Messbereich in Theta	3.02 to 28.25°.	
R(merg) before/after correction	0.0455 / 0.0364	
Max/min Transmission	1.00 / 0.74	
Anzahl der gesammelten Reflexe	12692	
Anzahl unabhängige Reflexe	1759 [R(int) = 0.0478]	
Reflexe / Parameter	1486 / 197	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.107	
Gewichtungsschema	$w = 1/[\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0.0908 \cdot P)^2 + 0.4521 \cdot P]$	
	where $P = (\text{Fo}^2 + 2\text{Fc}^2)/3$	
R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0630, wR2 = 0.1392	
R indices (alle Reflexe)	R1 = 0.0762, wR2 = 0.1497	
Extinctionskoeffizient	0.000(2)	
Restelektronedichte max/min	0.511 and -0.282 e.Å <sup>-3</sup>	

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für Sulfanilamid Form IV (sulua0m).

	x	y	z	U(eq)
S(1)	5771(1)	4914(1)	3843(1)	37(1)
O(1)	6300(4)	5097(2)	5429(4)	48(1)
N(1)	6386(6)	1583(3)	2889(9)	75(2)
C(1)	5918(5)	3920(3)	3518(5)	37(1)
O(2)	6313(4)	5296(2)	2457(5)	46(1)
N(2)	4294(4)	5136(3)	3934(7)	46(1)
C(2)	6759(5)	3658(3)	2354(6)	43(1)
C(3)	6904(6)	2878(3)	2139(7)	49(1)
C(4)	6203(6)	2355(3)	3075(7)	50(1)
C(5)	5353(6)	2647(4)	4225(7)	54(2)
C(6)	5210(6)	3417(4)	4452(7)	49(2)
S(21)	5334(2)	637(1)	-2017(2)	64(1)
O(21)	6430(6)	299(4)	-821(9)	108(2)
N(21)	2852(6)	3235(4)	1300(9)	71(2)
C(21)	4594(5)	1405(3)	-1030(8)	49(1)
O(22)	5987(4)	923(2)	-3431(5)	90(2)
N(22)	4416(4)	69(2)	-2259(5)	70(2)
C(22)	3673(4)	1270(2)	129(5)	61(2)
C(23)	3088(7)	1879(4)	928(10)	65(2)
C(24)	3451(6)	2630(4)	568(8)	50(1)
C(25)	4409(6)	2755(4)	-575(7)	50(1)
C(26)	4985(6)	2149(3)	-1344(8)	52(1)

## 6.1.2 Protokoll zur Strukturanalyse von Sulfanilamid Form Hydrat II (shwask0m).

Name	shwask0m	
Formel	$C_6 H_{10} N_2 O_3 S$	
Molekulargewicht	190.22	
Dichte (berechnet)	$1.480 \text{ g/cm}^3$	
F(000)	400	
Temperatur	293(2) K	
Kristallgröße	0.5 x 0.3 x 0.25 [mm]	
Kristallfarbe	farblos	
Kristallform	Block	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	$Pna2_1$	
Zelldimensionen	$a = 8.8748(6) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 4.9715(4) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$ .
	$c = 19.3460$	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$853.57(11) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Reflexe zur Zellbestimmung	2118	
24.00°.		
Messbereich in Theta	4.21 to 24.00°.	
R(merg) before/after correction	0.1813 / 0.0856	
Max/min Transmission	1.000 / 0.0318	
Anzahl der gesammelten Reflexe	1174	
Anzahl unabhängige Reflexe	1174 [R(int) = 0.0000]	
Reflexe / Parameter	931 / 109	
Goodness-of-fit on F2	1.129	
Gewichtungsschema	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1041 \cdot P)^2 + 0.7688 \cdot P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0742$ , $wR2 = 0.1790$	
R indices (alle Reflexe)	$R1 = 0.1058$ , $wR2 = 0.2012$	
Restelektronendichte max/min	0.482 and -0.363 e. $\text{\AA}^{-3}$	

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für shwask0m

	x	y	z	U(eq)
S(1)	4317(2)	-3936(3)	578(1)	45(1)
O(1)	4257(7)	-1069(9)	701(3)	65(2)
O(2)	5645(5)	-5290(14)	784(3)	63(2)
N(2)	2944(7)	-5221(16)	998(3)	63(2)
C(1)	4031(7)	-4450(14)	-302(4)	45(2)
C(2)	2990(7)	-2878(14)	-658(4)	49(2)
N(1)	3310(9)	-5699(15)	-2416(3)	72(2)
C(3)	2745(8)	-3334(18)	-1346(4)	53(2)
C(4)	3521(7)	-5357(15)	-1699(4)	54(2)
C(5)	4560(8)	-6884(18)	-1341(4)	54(2)
C(6)	4812(8)	-6470(15)	-659(4)	48(2)
O(3)	47(8)	-4213(12)	-2870(3)	73(2)

## 6.1.3 Protokoll zur Strukturanalyse von Sulfathioharnstoff (sthrp0m).

Name	sthrp0m	
Formel	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	
Molekulargewicht	231.29	
Dichte (berechnet)	1.484 g/cm <sup>3</sup>	
F(000)	480	
Temperatur	293(2) K	
Kristallgröße	0.3 x 0.25 x 0.12 [mm]	
Kristallfarbe	farblos	
Kristallform	Plättchen	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	
Zelldimensionen	<i>a</i> = 10.3816(3) Å	<i>a</i> = 90°.
	<i>b</i> = 8.4984(2) Å	<i>β</i> = 104.4810(10)°.
	<i>c</i> = 12.1205(2) Å	<i>γ</i> = 90°.
Volumen	1035.38(4) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Reflexe zur Zellbestimmung	3591	
Messbereich in Theta	2.96 to 25.00°.	
R(merg) before/after correction	0.0465 / 0.0312	
Max/min Transmission	1.00 / 0.64	
Anzahl der gesammelten Reflexe	4775	
Anzahl unabhängige Reflexe	1711 [R(int) = 0.0313]	
Reflexe / Parameter	1389 / 127	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.057	
Gewichtungsschema	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0993 \cdot P)^2 + 0.1787 \cdot P]$	
	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
R-Werte [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0517, wR2 = 0.1350	
R indices (alle Reflexe)	R1 = 0.0623, wR2 = 0.1453	
Restelektronendichte max/min	0.712 and -0.241 e.Å <sup>-3</sup>	



Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für sthrp0m

	x	y	z	U(eq)
S(1)	2188(1)	1117(1)	3999(1)	39(1)
S(2)	-6188(1)	770(1)	1133(1)	47(1)
O(1)	2310(2)	1648(3)	5147(2)	51(1)
O(2)	2851(2)	-314(2)	3817(2)	50(1)
N(1)	-3564(2)	712(3)	1663(2)	47(1)
N(2)	2762(3)	2488(3)	3338(2)	47(1)
N(3)	-4536(3)	-91(3)	3087(2)	52(1)
C(1)	472(3)	923(3)	3352(2)	38(1)
C(2)	64(3)	310(4)	2253(3)	51(1)
C(3)	-1273(3)	221(4)	1723(3)	52(1)
C(4)	-2217(3)	756(3)	2276(3)	42(1)
C(5)	-1803(3)	1376(3)	3369(3)	44(1)
C(6)	-455(3)	1449(3)	3910(3)	43(1)
C(7)	-4671(3)	438(3)	2038(3)	39(1)

## 6.1.4 Protokoll zur Strukturanalyse von Sulfanilharnstoff-Hydrat (sulhst0m).

Name	sulhst0m		
Formel	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S		
Molekulargewicht	233.25		
Dichte (berechnet)	1.557 g/cm <sup>3</sup>		
F(000)	976		
Temperatur	293(2) K		
Kristallgröße	0.5 x 0.3 x 0.2 [mm]		
Kristallfarbe	farblos		
Kristallform	Block		
Kristallsystem	orthorhombisch		
Raumgruppe	<i>Pbca</i>		
Zelldimensionen	<i>a</i> = 10.7794(4) Å	<i>α</i> = 90°.	
	<i>b</i> = 7.6212(3) Å	<i>β</i> = 90°.	
	<i>c</i> = 24.2239(10) Å	<i>γ</i> = 90°.	
Volumen	1990.04(14) Å <sup>3</sup>		
Z	8		
Reflexe zur Zellbestimmung	5309		
Messbereich in Theta	2.53 to 24.99°.		
R(merg) before/after correction	0.552 / 0.446		
Max/min Transmission	1.000 / 0.729		
Anzahl der gesammelten Reflexe	12735		
Anzahl unabhängige Reflexe	1543 [R(int) = 0.0572]		
Reflexe / Parameter	1168 / 139		
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.100		
Gewichtungsschema	w = 1/[σ <sup>2</sup> (Fo <sup>2</sup> ) + (0.0854*P) <sup>2</sup> + 0.7436*P]		
	where P = (Fo <sup>2</sup> +2Fc <sup>2</sup> )/3		
R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0561, wR2 = 0.1316		
R indices (alle Reflexe)	R1 = 0.0753, wR2 = 0.1461		
Restelektronendichte max/min	0.530 and -0.292 e.Å <sup>-3</sup>		

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für  
sulhst0m

	x	y	z	U(eq)
S(1)	9641(1)	844(1)	4087(1)	36(1)
O(1)	8898(2)	-461(3)	4354(1)	49(1)
O(2)	10962(2)	574(3)	4092(1)	46(1)
O(3)	10570(3)	4402(3)	3909(1)	58(1)
O(4)	7721(3)	2146(4)	5315(1)	64(1)
N(1)	8048(3)	1908(4)	1781(1)	48(1)
N(2)	9280(3)	2651(3)	4408(1)	38(1)
N(3)	9127(3)	5638(3)	4468(1)	55(1)
C(1)	9177(3)	1178(4)	3407(1)	35(1)
C(2)	9906(3)	555(4)	2977(1)	36(1)
C(3)	9524(3)	781(4)	2440(2)	37(1)
C(4)	8401(3)	1640(4)	2317(1)	36(1)
C(5)	7687(3)	2266(4)	2756(1)	39(1)
C(6)	8058(3)	2030(4)	3294(1)	41(1)
C(7)	9718(4)	4292(4)	4238(2)	41(1)

## 6.1.5 Protokoll zur Strukturanalyse von Sulfamerzin (smaxws0m).

Name	smaxws0m	
Formel	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	
Molekulargewicht	264.31	
Dichte (berechnet)	1.372 g/cm <sup>3</sup>	
F(000)	552	
Temperatur	298(2) K	
Kristallgröße	0.5 x 0.3 x 0.2 [mm]	
Kristallfarbe	farblos	
Kristallform	Stäbchen	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> /c	
Zelldimensionen	$a = 11.142(11) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 8.330(6) \text{ \AA}$	$\beta = 99.40(4)^\circ$ .
	$c = 13.971(10) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	1279.2(18) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Reflexe zur Zellbestimmung	2412	
Messbereich in Theta	2.86 to 24.99°.	
R(merg) before/after correction	0.0867 / 0.0404	
Max/min Transmission	1.000 / 0.0934	
Anzahl der gesammelten Reflexe	3113	
Anzahl unabhängige Reflexe	1448 [R(int) = 0.0444]	
Reflexe / Parameter	1207 / 163	
Goodness-of-fit on F2	1.193	
Gewichtungsschema	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.2 \cdot P)^2]$	
	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0909, wR2 = 0.2396	
R indices (alle Reflexe)	R1 = 0.1011, wR2 = 0.2622	
Restelektronendichte max/min	0.792 and -0.469 e.Å <sup>-3</sup>	

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für  
smaxws0m

	x	y	z	U(eq)
S(1)	6921(1)	131(1)	5037(1)	36(1)
O(1)	6736(4)	-43(4)	4002(2)	42(1)
O(2)	6336(3)	1445(3)	5450(2)	47(1)
N(2)	8398(4)	374(5)	5300(3)	41(1)
N(1)	5936(5)	-6004(5)	6852(3)	53(2)
C(1)	6568(4)	-1665(5)	5558(3)	29(1)
C(2)	6239(4)	-1670(6)	6478(3)	36(1)
C(3)	6009(5)	-3113(6)	6899(3)	38(1)
N(3)	10254(6)	577(7)	6246(3)	65(2)
N(4)	8474(4)	766(5)	6961(3)	45(1)
C(4)	6139(5)	-4566(6)	6428(3)	39(2)
C(5)	6463(5)	-4552(6)	5494(3)	41(2)
C(6)	6673(5)	-3098(6)	5072(3)	40(1)
C(7)	9063(5)	592(6)	6216(3)	39(2)
C(8)	10924(7)	808(12)	7125(4)	94(3)
C(9)	10418(7)	1037(11)	7939(4)	84(3)
C(10)	9164(6)	976(8)	7837(3)	55(2)
C(11)	8480(7)	1146(10)	8669(3)	85(2)

## 6.1.6 Protokoll zur Strukturanalyse von Sulfamerazin Form IV (smxxws1m).

Name	smxxws1m	
Formel	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	
Molekulargewicht	264.31	
Dichte (berechnet)	1.296 g/cm <sup>3</sup>	
F(000)	1104	
Temperatur	298(2) K	
Kristallgröße	0.3 x 0.2 x 0.1 [mm]	
Kristallfarbe	farblos	
Kristallform	Plättchen	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> /c	
Zelldimensionen	$a = 23.238(11) \text{ \AA}$	$\alpha = 90.000(10)^\circ$ .
	$b = 8.300(4) \text{ \AA}$	$\beta = 106.922(10)^\circ$ .
	$c = 14.686(7) \text{ \AA}$	$\gamma = 90.000(10)^\circ$ .
Volumen	2710(2) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Reflexe zur Zellbestimmung	1625	
Messbereich in Theta	2.62 to 22.50°.	
R(merg) before/after correction	0.1600 / 0.0738	
Max/min Transmission	1.00 / 0.57	
Anzahl der gesammelten Reflexe	20141	
Anzahl unabhängige Reflexe	3523 [R(int) = 0.1228]	
Reflexe / Parameter	2165 / 325	
Goodness-of-fit on F2	1.111	
Gewichtungsschema	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1512 \cdot P)^2 + 8.64 \cdot P]$	
	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.1138, wR2 = 0.2891	
R indices (alle Reflexe)	R1 = 0.1616, wR2 = 0.3276	
Restelektronendichte max/min	0.492 and -0.363 e.Å <sup>-3</sup>	

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für  
smxxws1m

	x	y	z	U(eq)
S(1)	1541(1)	4976(3)	1042(2)	53(1)
O(1)	1889(3)	3737(8)	1639(5)	71(2)
O(2)	1600(3)	5230(8)	104(4)	64(2)
N(2)	816(3)	4521(10)	789(5)	61(2)
N(3)	-104(4)	4301(12)	1103(6)	73(2)
N(4)	811(4)	4101(9)	2384(6)	61(2)
N(1)	1869(4)	11178(10)	3159(6)	78(3)
C(1)	1649(4)	6781(10)	1683(6)	46(2)
C(2)	1869(4)	6815(11)	2663(6)	48(2)
C(3)	1947(4)	8264(11)	3172(6)	51(2)
C(4)	1791(4)	9758(11)	2655(7)	54(2)
C(5)	1561(4)	9730(11)	1660(6)	56(2)
C(6)	1488(4)	8240(11)	1168(6)	55(2)
C(7)	500(4)	4311(11)	1477(6)	53(2)
C(8)	-406(5)	4041(18)	1758(9)	98(4)
C(9)	-128(6)	3802(17)	2696(8)	94(4)
C(10)	499(5)	3899(12)	3014(7)	65(3)
C(11)	846(6)	3706(16)	4045(8)	95(4)
S(20)	3468(1)	-25(3)	4668(2)	54(1)
O(21)	3139(3)	1245(8)	4951(5)	71(2)
O(22)	3400(3)	-256(7)	3678(4)	61(2)
N(22)	4201(3)	351(10)	5097(5)	61(2)
N(24)	4209(4)	833(10)	6684(6)	69(2)
N(23)	5126(4)	680(13)	6231(6)	83(3)
N(21)	3010(5)	-6183(11)	6411(7)	94(3)
C(21)	3327(4)	-1812(10)	5183(6)	47(2)
C(22)	3430(4)	-3295(11)	4775(7)	63(3)
C(23)	3319(5)	-4750(11)	5193(7)	67(3)
C(24)	3117(5)	-4769(12)	6009(7)	64(3)
C(25)	3011(4)	-3261(11)	6395(6)	55(2)
C(26)	3128(4)	-1811(10)	5997(6)	51(2)
C(27)	4517(5)	632(11)	6043(7)	61(3)
C(28)	5428(6)	960(20)	7150(9)	107(5)
C(29)	5148(6)	1194(18)	7858(9)	101(4)
C(30)	4531(5)	1119(13)	7605(7)	69(3)
C(31)	4182(6)	1296(17)	8321(8)	102(4)

## 6.1.7 Protokoll zur Strukturanalyse von Sulfasalazin (salpy0m)

Name	salpy0m	
Formel	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	
Molekulargewicht	398.39	
Dichte (berechnet)	1.489 g/cm <sup>3</sup>	
F(000)	824	
Temperatur	203(2) K	
Kristallgröße	0.5 x 0.2 x 0.02 [mm]	
Kristallfarbe	gelb	
Kristallform	Plättchen	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	
Zelldimensionen	<i>a</i> = 19.4365(5) Å	<i>α</i> = 90°.
	<i>b</i> = 6.10160(10) Å	<i>β</i> = 113.269(10)°.
	<i>c</i> = 16.3122(4) Å	<i>γ</i> = 90°.
Volumen	1777.17(7) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Reflexe zur Zellbestimmung	4425	
Messbereich in Theta	2.28 to 25.00°.	
R(merg) before/after correction	0.0629 / 0.0424	
Max/min Transmission	1.00 / 0.64	
Anzahl der gesammelten Reflexe	7687	
Anzahl unabhängige Reflexe	2907 [R(int) = 0.0443]	
Reflexe / Parameter	2102 / 253	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.003	
Gewichtungsschema	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.088 \cdot P)^2]$	
	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
R-Werte [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0537, wR2 = 0.1260	
R indices (alle Reflexe)	R1 = 0.0763, wR2 = 0.1421	
Restelektronendichte max/min	0.486 and -0.294 e.Å <sup>-3</sup>	



Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für  
salpy0m

	x	y	z	U(eq)
S(1)	3424(1)	1922(1)	3605(1)	37(1)
N(1)	4132(1)	1334(3)	4488(2)	37(1)
N(2)	675(1)	-1373(4)	3993(2)	44(1)
N(3)	117(1)	-133(4)	3717(2)	45(1)
N(4)	5029(1)	2239(3)	5844(2)	37(1)
O(1)	3513(1)	581(3)	2920(1)	46(1)
O(2)	3324(1)	4228(3)	3433(1)	47(1)
O(3)	-3020(1)	784(4)	3529(1)	52(1)
O(4)	-2361(1)	3019(3)	3019(2)	54(1)
O(5)	-2408(1)	-2967(3)	4231(2)	53(1)
C(1)	2605(2)	979(4)	3732(2)	37(1)
C(2)	2595(2)	-1059(5)	4092(2)	46(1)
C(3)	1952(2)	-1777(4)	4168(2)	47(1)
C(4)	1314(2)	-484(4)	3868(2)	40(1)
C(5)	1325(2)	1571(5)	3508(2)	50(1)
C(6)	1977(2)	2304(5)	3443(2)	46(1)
C(7)	-518(2)	-957(5)	3852(2)	41(1)
C(8)	-549(2)	-3009(5)	4218(2)	48(1)
C(9)	-1181(2)	-3626(5)	4346(2)	49(1)
C(10)	-1800(2)	-2247(5)	4096(2)	42(1)
C(11)	-1784(2)	-217(4)	3708(2)	39(1)
C(12)	-1129(2)	409(5)	3596(2)	42(1)
C(13)	4328(2)	2617(4)	5223(2)	36(1)
C(14)	3908(2)	4246(5)	5431(2)	45(1)
C(15)	4224(2)	5423(5)	6202(2)	54(1)
C(16)	4957(2)	5041(5)	6794(2)	54(1)
C(17)	5346(2)	3409(4)	6609(2)	42(1)
C(18)	-2447(2)	1222(5)	3416(2)	43(1)

## 6.1.8 Protokoll zur Strukturanalyse von p-Chlorbenzolsulfonamid (pclbsa0m).

Name	pclbsa0m	
Formel	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> Cl N O <sub>2</sub> S	
Molekulargewicht	191.63	
Dichte (berechnet)	1.563 g/cm <sup>3</sup>	
F(000)	392	
Temperatur	293(2) K	
Kristallgröße	0.5 x 0.3 x 0.25 [mm]	
Kristallfarbe	farblos	
Kristallform	Block	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	
Zelldimensionen	<i>a</i> = 6.63640(10) Å	<i>α</i> = 90°.
	<i>b</i> = 16.2276(3) Å	<i>β</i> = 93.3390(10)°.
	<i>c</i> = 7.57690(10) Å	<i>γ</i> = 90°.
Volumen	814.59(2) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Reflexe zur Zellbestimmung	4776	
Messbereich in Theta	2.51 to 25.98°.	
R(merg) before/after correction	0.0292 / 0.0244	
Max/min Transmission	1.000 / 0.879	
Anzahl der gesammelten Reflexe	6116	
Anzahl unabhängige Reflexe	1352 [R(int) = 0.0245]	
Reflexe / Parameter	1158 / 100	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.068	
Gewichtungsschema	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0979 \cdot P)^2 + 0.1114 \cdot P]$	
	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
R-Werte [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0478, wR2 = 0.1275	
R indices (alle Reflexe)	R1 = 0.0529, wR2 = 0.1344	
Restelektronendichte max/min	0.564 and -0.275 e.Å <sup>-3</sup>	

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für  
pclbsa0m

	x	y	z	U(eq)
Cl	7749(2)	10992(1)	3300(1)	96(1)
S(1)	2629(1)	7837(1)	1551(1)	46(1)
O(1)	3876(3)	7317(1)	543(3)	62(1)
O(2)	682(2)	8077(1)	819(2)	62(1)
N(1)	2282(3)	7357(1)	3355(3)	51(1)
C(1)	6287(5)	10118(2)	2830(4)	62(1)
C(2)	4272(5)	10213(2)	2280(4)	68(1)
C(3)	3130(4)	9511(2)	1881(4)	60(1)
C(4)	4030(3)	8743(2)	2032(3)	46(1)
C(5)	6043(3)	8660(2)	2587(4)	55(1)
C(6)	7182(4)	9360(2)	3008(4)	63(1)

## 6.1.9 Protokoll zur Strukturanalyse von Succinylsulfathiazol Form I (stanlt0m).

Name	stanlt0m	
Formel	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	
Molekulargewicht	355.38	
Dichte (berechnet)	1.604 g/cm <sup>3</sup>	
F(000)	736	
Temperatur	440(2) K	
Kristallgröße	0.65 x 0.5 x 0.05 [mm]	
Kristallfarbe	farblos	
Kristallform	Plättchen	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$	
Zelldimensionen	$a = 8.8108(4) \text{ \AA}$	$\alpha = 67.846(2)^\circ$
	$b = 13.3313(5) \text{ \AA}$	$\beta = 77.421(2)^\circ$
	$c = 14.1599(2) \text{ \AA}$	$\gamma = 74.483(2)^\circ$
Volumen	1471.49(9) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Reflexe zur Zellbestimmung	1794	
Messbereich in Theta	1.87 to 28.41°.	
R(merg) before/after correction	0.0362 / 0.0272	
Max/min Transmission	1.000 / 0.782	
Anzahl der gesammelten Reflexe	9860	
Anzahl unabhängige Reflexe	5650 [R(int) = 0.0283]	
Reflexe / Parameter	4407 / 415	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.027	
Gewichtungsschema	$w = 1/[\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0.0809 \cdot P)^2]$	
	where $P = (\text{Fo}^2 + 2\text{Fc}^2)/3$	
R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0491, wR2 = 0.1207	
R indices (alle Reflexe)	R1 = 0.0619, wR2 = 0.1283	
Restelektronendichte max/min	0.771 and -0.297 e.Å <sup>-3</sup>	

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für stanlt0m.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	2393(1)	10359(1)	5825(1)	34(1)
O(1)	2346(2)	7017(2)	5512(1)	33(1)
N(1)	4948(3)	9092(2)	6463(2)	29(1)
C(1)	3631(3)	9047(2)	6153(2)	27(1)
S(2)	1912(1)	8016(1)	5777(1)	26(1)
O(2)	1274(2)	9022(2)	5007(1)	34(1)
N(2)	3455(2)	8096(2)	6143(1)	27(1)
C(2)	5007(4)	10122(2)	6456(2)	35(1)
O(3)	-3812(2)	8847(1)	9777(1)	30(1)
N(3)	-2608(2)	7153(2)	9645(1)	28(1)
C(3)	3732(3)	10886(2)	6151(2)	37(1)
O(4)	-5537(2)	6234(2)	13263(1)	35(1)
C(4)	486(3)	7782(2)	6885(2)	25(1)
O(5)	-6412(3)	7872(2)	13487(1)	50(1)
C(5)	-676(3)	8657(2)	7052(2)	26(1)
C(6)	-1726(3)	8481(2)	7967(2)	26(1)
C(7)	-1606(3)	7418(2)	8700(2)	25(1)
C(8)	594(3)	6723(2)	7610(2)	31(1)
C(9)	-460(3)	6540(2)	8511(2)	31(1)
C(10)	-3571(3)	7832(2)	10137(2)	25(1)
C(11)	-4369(3)	7205(2)	11182(2)	29(1)
C(12)	-5010(3)	7895(2)	11876(2)	31(1)
C(13)	-5679(3)	7229(2)	12932(2)	30(1)
S(21)	9954(1)	9611(1)	1632(1)	35(1)
O(21)	11725(2)	7440(2)	1827(1)	36(1)
N(21)	7599(3)	9785(2)	792(2)	30(1)
C(21)	8819(3)	9001(2)	1216(2)	28(1)
S(22)	10354(1)	7024(1)	1864(1)	28(1)
O(22)	10629(2)	6123(2)	1468(1)	37(1)
N(22)	8998(3)	7968(2)	1266(1)	29(1)
C(22)	7526(3)	10833(2)	786(2)	34(1)
O(23)	7059(2)	7050(2)	6683(1)	30(1)
C(23)	8683(3)	10880(2)	1223(2)	37(1)

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für stanlt0m

	x	y	z	U(eq)
O(24)	3124(3)	5084(2)	9441(1)	44(1)
C(24)	9491(3)	6559(2)	3159(2)	26(1)
O(25)	2988(3)	6561(2)	9850(1)	44(1)
C(25)	8414(3)	5869(2)	3442(2)	31(1)
C(26)	7635(3)	5567(2)	4439(2)	31(1)
C(27)	7917(3)	5970(2)	5149(2)	25(1)
C(28)	9022(3)	6639(2)	4872(2)	29(1)
C(29)	9803(3)	6941(2)	3869(2)	29(1)
N(23)	7049(3)	5641(2)	6144(1)	29(1)
C(30)	6607(3)	6207(2)	6814(2)	26(1)
C(31)	5490(3)	5689(2)	7741(2)	35(1)
C(32)	4769(3)	6395(2)	8401(2)	30(1)
C(33)	3561(3)	5920(2)	9278(2)	27(1)

## 6.1.10 Protokoll zur Strukturanalyse von Succinylsulfathiazol Form II (sst2).

Name	sst2	
Formel	$C_{13} H_{13} N_3 O_5 S_2$	
Molekulargewicht	355.38	
Dichte (berechnet)	$1.585 \text{ g/cm}^3$	
F(000)	736	
Temperatur	153(2) K	
Kristallgröße	0.06 x 0.02 x 0.03 [mm]	
Kristallfarbe	farblos	
Kristallform	Stäbchen	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/n$	
Zelldimensionen	$a = 8.3164(9) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 7.9890(9) \text{ \AA}$	$\beta = 92.284(5)^\circ$ .
	$c = 22.430(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$1489.1(3) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Reflexe zur Zellbestimmung	3062	
Messbereich in Theta	1.82 to $28.00^\circ$ .	
R(merg) before/after correction	0.0633 / 0.0622	
Max/min Transmission	1.00 / 0.397	
Anzahl der gesammelten Reflexe	13889	
Anzahl unabhängige Reflexe	3573 [R(int) = 0.0754]	
Reflexe / Parameter	2402 / 208	
Goodness-of-fit on F2	0.910	
Gewichtungsschema	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0534 \cdot P)^2]$	
	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0407$ , $wR2 = 0.0946$	
R indices (alle Reflexe)	$R1 = 0.0666$ , $wR2 = 0.1023$	
Restelektronendichte max/min	$0.577$ and $-0.400 \text{ e.\AA}^{-3}$	

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für sst2

	x	y	z	U(eq)
S(1)	2904(1)	6819(1)	1448(1)	20(1)
S(2)	4765(1)	3347(1)	1009(1)	28(1)
O(1)	3021(2)	8589(2)	1355(1)	29(1)
O(2)	4195(2)	6011(2)	1790(1)	29(1)
O(3)	-2360(2)	5770(2)	3685(1)	26(1)
O(4)	-3931(2)	8935(2)	4353(1)	30(1)
O(5)	-4173(3)	7046(3)	5068(1)	51(1)
N(2)	2634(2)	5993(2)	799(1)	23(1)
N(3)	3071(2)	4030(2)	75(1)	22(1)
N(1)	-3179(2)	6251(2)	2716(1)	23(1)
C(1)	1100(3)	6457(3)	1810(1)	19(1)
C(2)	1113(3)	5700(3)	2366(1)	22(1)
C(3)	-288(3)	5584(3)	2676(1)	23(1)
C(4)	-1717(3)	6228(3)	2424(1)	20(1)
C(5)	-1738(3)	6915(3)	1852(1)	22(1)
C(6)	-341(3)	7048(3)	1547(1)	23(1)
C(7)	3365(3)	4610(3)	629(1)	20(1)
C(8)	3924(3)	2600(3)	-67(1)	29(1)
C(9)	4884(3)	2065(3)	387(1)	32(1)
C(10)	-3415(3)	6149(3)	3312(1)	21(1)
C(11)	-5113(3)	6587(3)	3475(1)	23(1)
C(12)	-5361(3)	6375(3)	4139(1)	23(1)
C(13)	-4406(3)	7593(3)	4517(1)	23(1)



## 6.1.11 Protokoll zur Strukturanalyse von Succinylsulfathiazol Methanolsolvat (stmxws0m).

Name	stmxws0m	
Formel	$C_{14} H_{17} N_3 O_6 S_2$	
Molekulargewicht	387.43	
Dichte (berechnet)	$1.527 \text{ g/cm}^3$	
F(000)	404	
Temperatur	295(2) K	
Kristallgröße	0.8 x 9.18 x 0.02 [mm]	
Kristallfarbe	farblos	
Kristallform	Plättchen	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	$P \bar{1}$	
Zelldimensionen	$a = 5.1829(7) \text{ \AA}$	$\alpha = 86.438(3)^\circ$
	$b = 9.4251(14) \text{ \AA}$	$\beta = 89.609(3)^\circ$
	$c = 17.352(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 84.921(3)^\circ$
Volumen	$842.7(2) \text{ \AA}^3$	
Z	2	
Reflexe zur Zellbestimmung	519	
Messbereich in Theta	2.53 to 28.28°.	
R(merg) before/after correction	0.0329 / 0.0280	
Max/min Transmission	1.00 / 0.61	
Anzahl der gesammelten Reflexe	7355	
Anzahl unabhängige Reflexe	3254 [R(int) = 0.0570]	
Reflexe / Parameter	1848 / 226	
Goodness-of-fit on F2	0.940	
Gewichtungsschema	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0741$	
	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0589, wR2 = 0.1217	
R indices (alle Reflexe)	R1 = 0.1185, wR2 = 0.1417	
Restelektronendichte max/min	0.546 and -0.310 e. $\text{\AA}^{-3}$	

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für  
stmxws0m

	x	y	z	U(eq)
S(1)	2609(2)	1188(1)	-325(1)	34(1)
O(1)	6544(4)	2119(3)	708(1)	31(1)
N(1)	-914(5)	265(3)	3590(2)	30(1)
C(1)	1621(6)	2934(4)	-137(2)	26(1)
S(2)	4644(2)	3143(1)	1006(1)	27(1)
O(2)	5546(4)	4405(3)	1310(2)	33(1)
N(2)	2493(5)	3757(3)	385(2)	26(1)
C(2)	-1077(7)	2488(5)	-1116(2)	35(1)
O(3)	1631(5)	-1795(3)	3869(2)	46(1)
N(3)	-286(5)	3434(3)	-620(2)	29(1)
C(3)	260(7)	1224(5)	-1040(2)	35(1)
O(4)	-4986(5)	-2410(3)	5923(2)	41(1)
C(4)	3007(6)	2256(4)	1764(2)	25(1)
O(5)	-2453(5)	-4457(3)	6014(2)	50(1)
C(5)	863(7)	2951(4)	2104(2)	31(1)
C(6)	-388(6)	2264(4)	2707(2)	29(1)
C(7)	492(6)	893(4)	2980(2)	25(1)
C(8)	2657(7)	198(4)	2640(2)	31(1)
C(9)	3898(7)	898(4)	2035(2)	31(1)
C(10)	-298(7)	-1011(4)	3989(2)	28(1)
C(11)	-2237(6)	-1369(4)	4621(2)	29(1)
C(12)	-1388(7)	-2785(4)	5047(2)	36(1)
C(13)	-3162(7)	-3167(4)	5700(2)	31(1)
C(20)	-6886(9)	-6350(5)	7135(3)	55(1)
O(20)	-4961(6)	-5423(3)	7246(2)	52(1)

## 6.1.12 Protokoll zur Strukturanalyse von Anhydro-Succinylsulfathiazol (sstsch0m).

Name	sstsch0m	
Formel	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	
Molekulargewicht	337.37	
Dichte (berechnet)	1.450 g/cm <sup>3</sup>	
F(000)	696	
Temperatur	293(2) K	
Kristallgröße	0.3 x 0.2 x 0.05 [mm]	
Kristallfarbe	farblos	
Kristallform	Plättchen	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	
Zelldimensionen	<i>a</i> = 13.7603(4) Å	<i>α</i> = 90°.
	<i>b</i> = 6.6651(2) Å	<i>β</i> = 92.6610(10)°.
	<i>c</i> = 16.8639(3) Å	<i>γ</i> = 90°.
Volumen	1544.98(7) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Reflexe zur Zellbestimmung	2741	
Messbereich in Theta	2.42 to 25.00°.	
R(merg) before/after correction	0.0326 / 0.0265	
Max/min Transmission	1.00 / 0.86	
Anzahl der gesammelten Reflexe	6941	
Anzahl unabhängige Reflexe	2486 [R(int) = 0.0339]	
Reflexe / Parameter	1707 / 199	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.079	
Gewichtungsschema	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0655 \cdot P)^2 + 0.4511 \cdot P]$	
	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
R-Werte [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0554, wR2 = 0.1255	
R indices (alle Reflexe)	R1 = 0.0853, wR2 = 0.1436	
Restelektronendichte max/min	0.316 and -0.181 e.Å <sup>-3</sup>	

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für sstsch0m

	x	y	z	U(eq)
S(1)	8767(1)	4236(2)	11176(1)	79(1)
S(2)	7727(1)	649(1)	10120(1)	53(1)
O(1)	7256(2)	1426(4)	10795(1)	63(1)
O(2)	7565(2)	-1410(4)	9902(2)	73(1)
O(3)	5086(2)	3424(5)	6978(2)	92(1)
O(4)	7593(2)	7777(4)	7324(2)	76(1)
N(3)	10258(2)	2555(5)	10668(2)	71(1)
N(2)	8881(2)	889(5)	10200(2)	58(1)
N(1)	6386(2)	5429(4)	7318(2)	50(1)
C(1)	9287(2)	2364(6)	10623(2)	56(1)
C(2)	10602(4)	4132(8)	11123(3)	93(2)
C(3)	9907(4)	5191(9)	11436(3)	102(2)
C(4)	7352(2)	2116(5)	9294(2)	46(1)
C(5)	7451(3)	1342(6)	8542(2)	59(1)
C(6)	7143(3)	2457(6)	7888(2)	59(1)
C(7)	6737(2)	4316(5)	7994(2)	46(1)
C(8)	6638(2)	5096(5)	8742(2)	53(1)
C(9)	6945(2)	3989(5)	9394(2)	51(1)
C(10)	5562(3)	4893(7)	6853(2)	61(1)
C(11)	5422(3)	6411(7)	6210(2)	70(1)
C(12)	6214(3)	7973(6)	6369(2)	69(1)
C(13)	6833(3)	7145(6)	7048(2)	57(1)

## 6.1.13 Protokoll zur Strukturanalyse von Anhydro-succinylsulfathiazol-Hydrat (ast1).

Name	ast1	
Formel	$C_{13} H_{13} N_3 O_5 S_2$	
Molekulargewicht	355.38	
Dichte (berechnet)	$1.486 \text{ g/cm}^3$	
F(000)	736	
Temperatur	301(2) K	
Kristallgröße	0.3 x 0.3 x 0.2 [mm]	
Kristallfarbe	farblos	
Kristallform	Block	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/c$	
Zelldimensionen	$a = 14.819(5) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 6.683(2) \text{ \AA}$	$\beta = 99.531(4)^\circ$ .
	$c = 16.258(6) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$1588.0(10) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Reflexe zur Zellbestimmung	8192	
24.99°.		
Messbereich in Theta	2.79 to 24.99°.	
R(merg) before/after correction	0.0425 / 0.0377	
Max/min Transmission	1.000 / 0.651	
Anzahl der gesammelten Reflexe	10661	
Anzahl unabhängige Reflexe	2606 [R(int) = 0.1226]	
Reflexe / Parameter	1416 / 209	
Goodness-of-fit on F2	1.067	
Gewichtungsschema	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.138*P)^2 + 1.959*P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0955, wR2 = 0.2431	
R indices (alle Reflexe)	R1 = 0.1598, wR2 = 0.2847	
Restelektronendichte max/min	0.426 and -0.350 e. $\text{\AA}^{-3}$	

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für  
astI

	x	y	z	U(eq)
S(1)	7237(1)	1184(3)	9704(1)	56(1)
S(2)	5706(2)	-1587(3)	8560(2)	80(1)
O(1)	7395(4)	-925(8)	9594(3)	70(2)
O(2)	7654(4)	2113(9)	10465(3)	74(2)
O(3)	7684(4)	8013(8)	6769(4)	70(2)
O(4)	9926(4)	3298(10)	6949(4)	93(2)
O(5)	3905(4)	4686(10)	9308(5)	101(2)
N(1)	8726(4)	5437(8)	7002(3)	47(2)
N(2)	6166(4)	1719(9)	9595(4)	55(2)
N(3)	4710(5)	1288(10)	8855(4)	62(2)
C(1)	5569(5)	660(11)	9065(5)	52(2)
C(2)	4151(6)	96(16)	8313(6)	81(3)
C(3)	4575(6)	-1489(15)	8091(6)	84(3)
C(4)	7651(4)	2456(10)	8886(4)	45(2)
C(5)	7862(5)	4464(11)	8974(4)	55(2)
C(6)	8224(5)	5456(11)	8357(5)	57(2)
C(7)	8341(4)	4428(10)	7646(4)	45(2)
C(8)	8080(5)	2471(10)	7525(5)	52(2)
C(9)	7738(5)	1438(10)	8154(4)	48(2)
C(10)	8381(6)	7207(12)	6630(5)	57(2)
C(11)	8998(6)	7925(14)	6036(5)	75(3)
C(12)	9688(6)	6255(14)	6041(5)	81(3)
C(13)	9499(6)	4783(13)	6711(5)	62(2)

## 6.2 Kristallpackungen

### Sulfanilamid Modifikation I

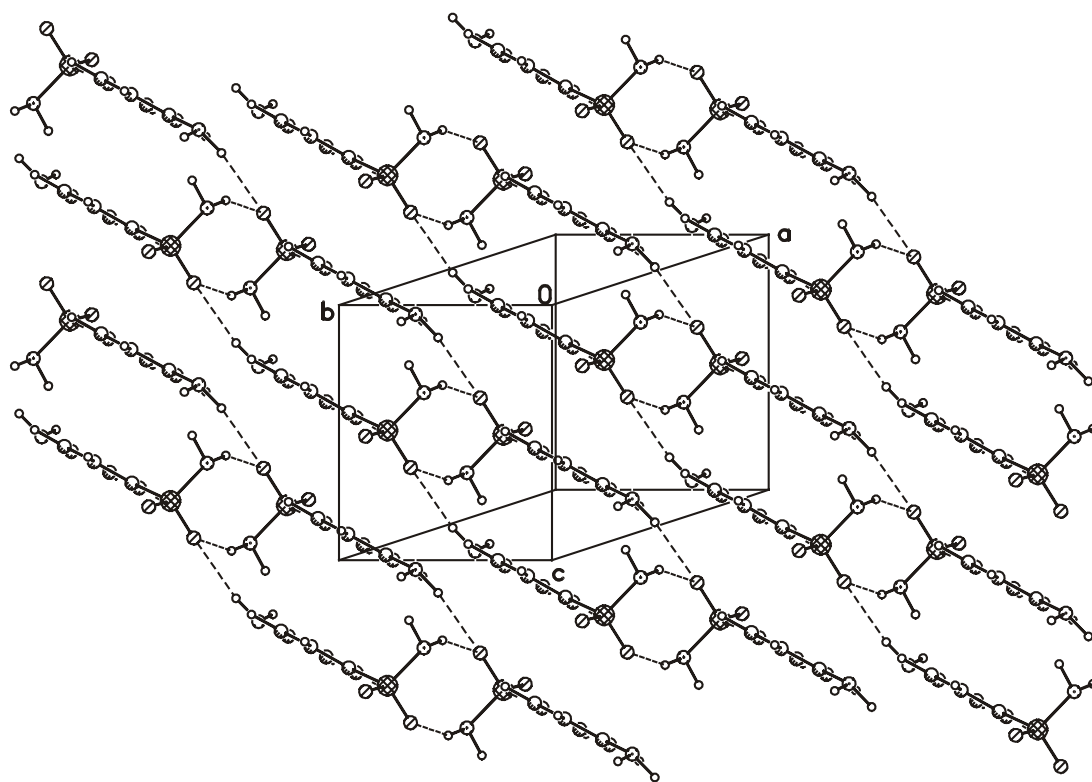
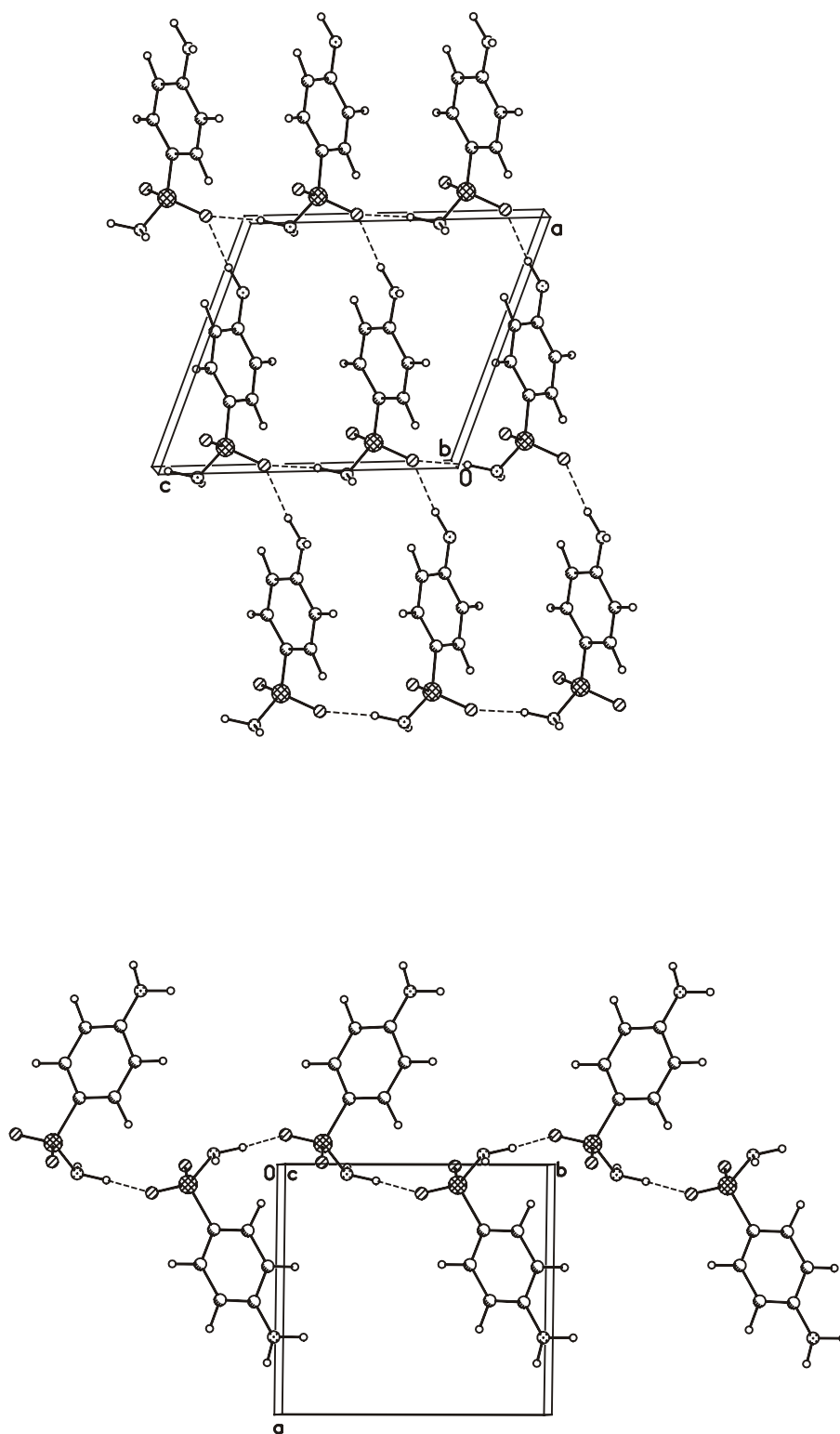


Abbildung -6-1: Kristallpackung der Modifikation I

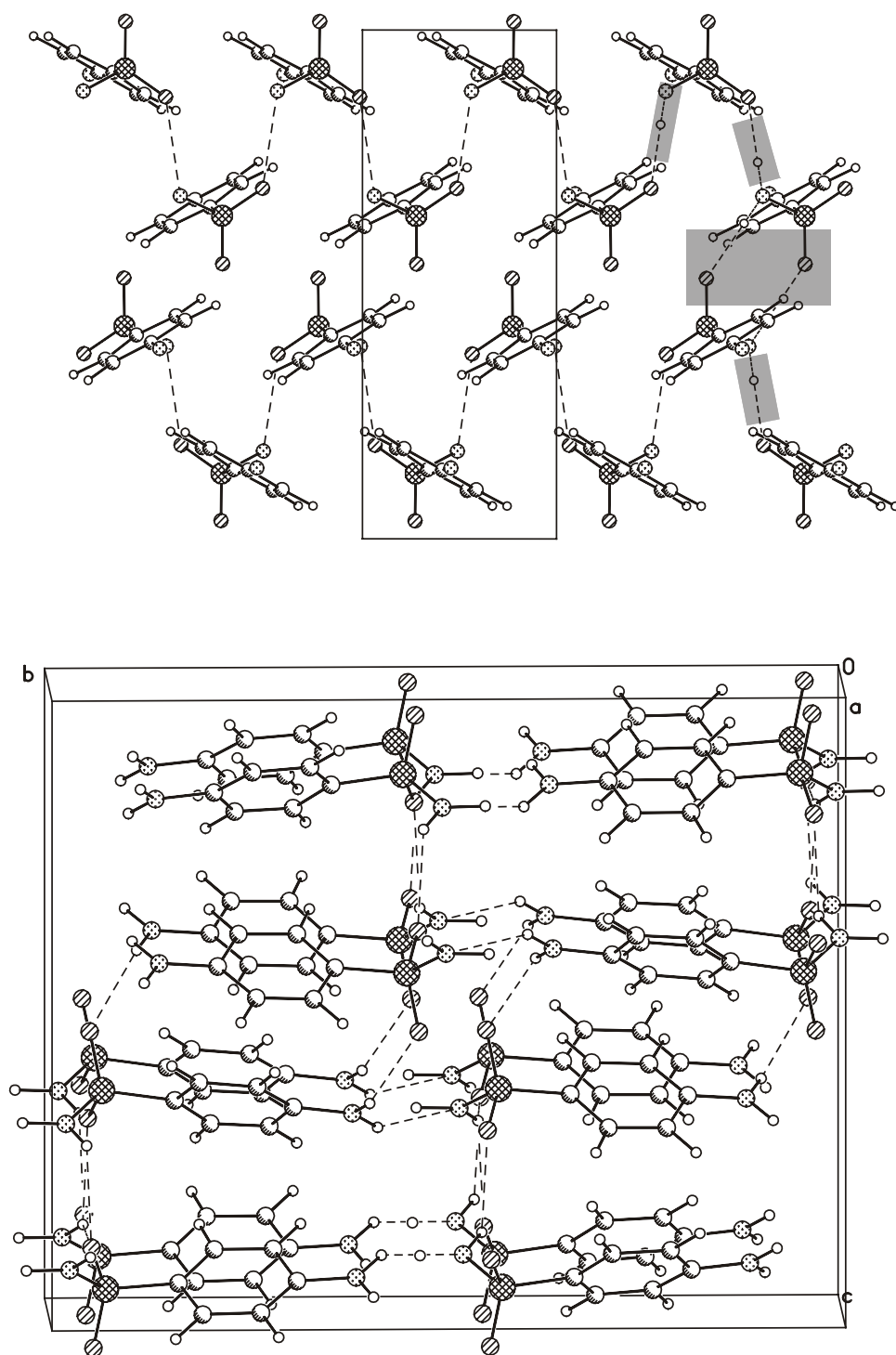
## Sulfanilamid Modifikation II



**Abbildung 6-2:** Kristallpackung der Modifikation II, **oben:** Blick entlang der [010]-Achse; **unten** Blick entlang der [001]-Achse

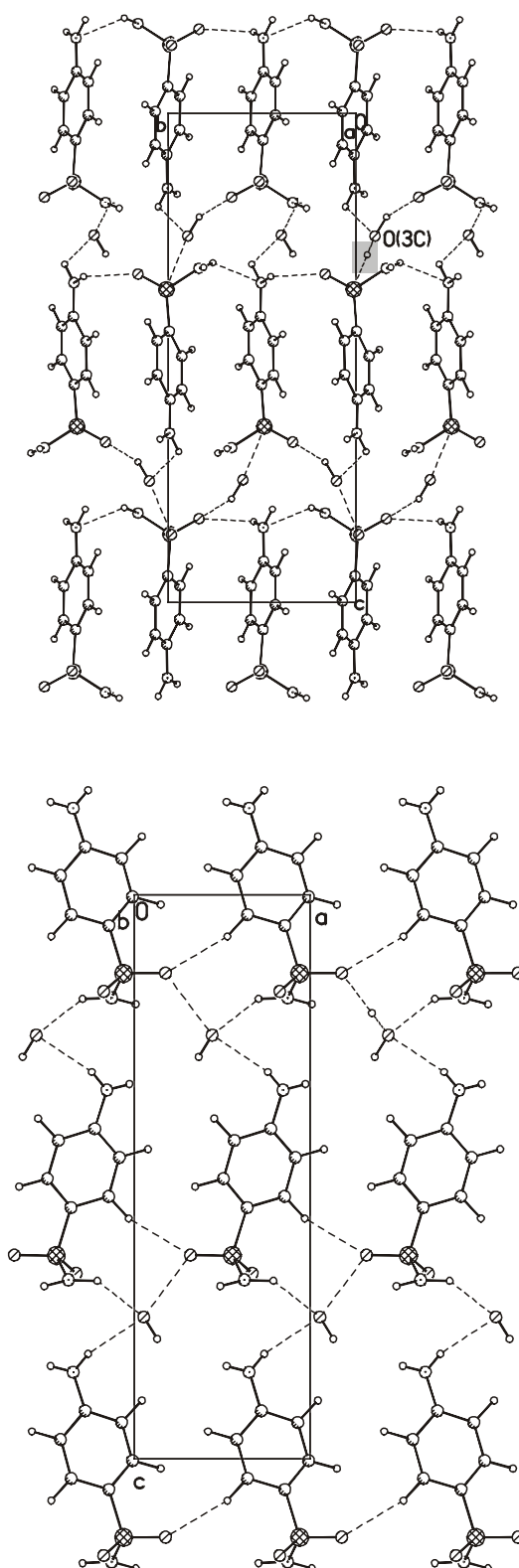


## Sulfanilamid Modifikation III



**Abbildung 6-3:** oben: Blick entlang der [010]-Achse, die grau unterlegten Positionen die gefundenen Kontakte und das mögliche Dimer; unten: Kristallpackung der Mod. III mit gerechneten Protonen

## Sulfanilamid Hydrat I



**Abbildung 6-4:** oben: Blick entlang der 100-Achse; unten: entlang der 010-Achse

## Succinylsulfathiazol Butanol-Solvat

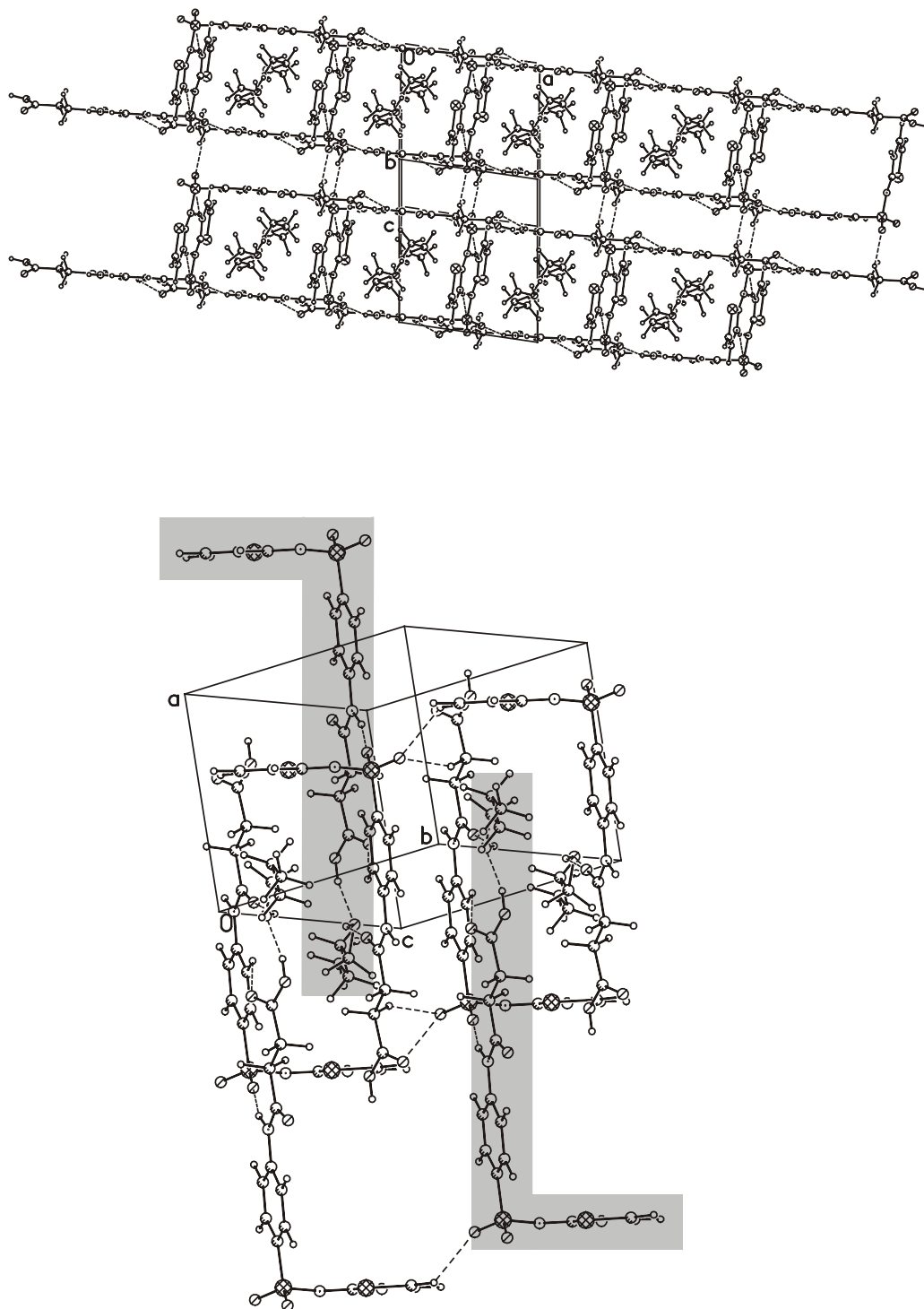
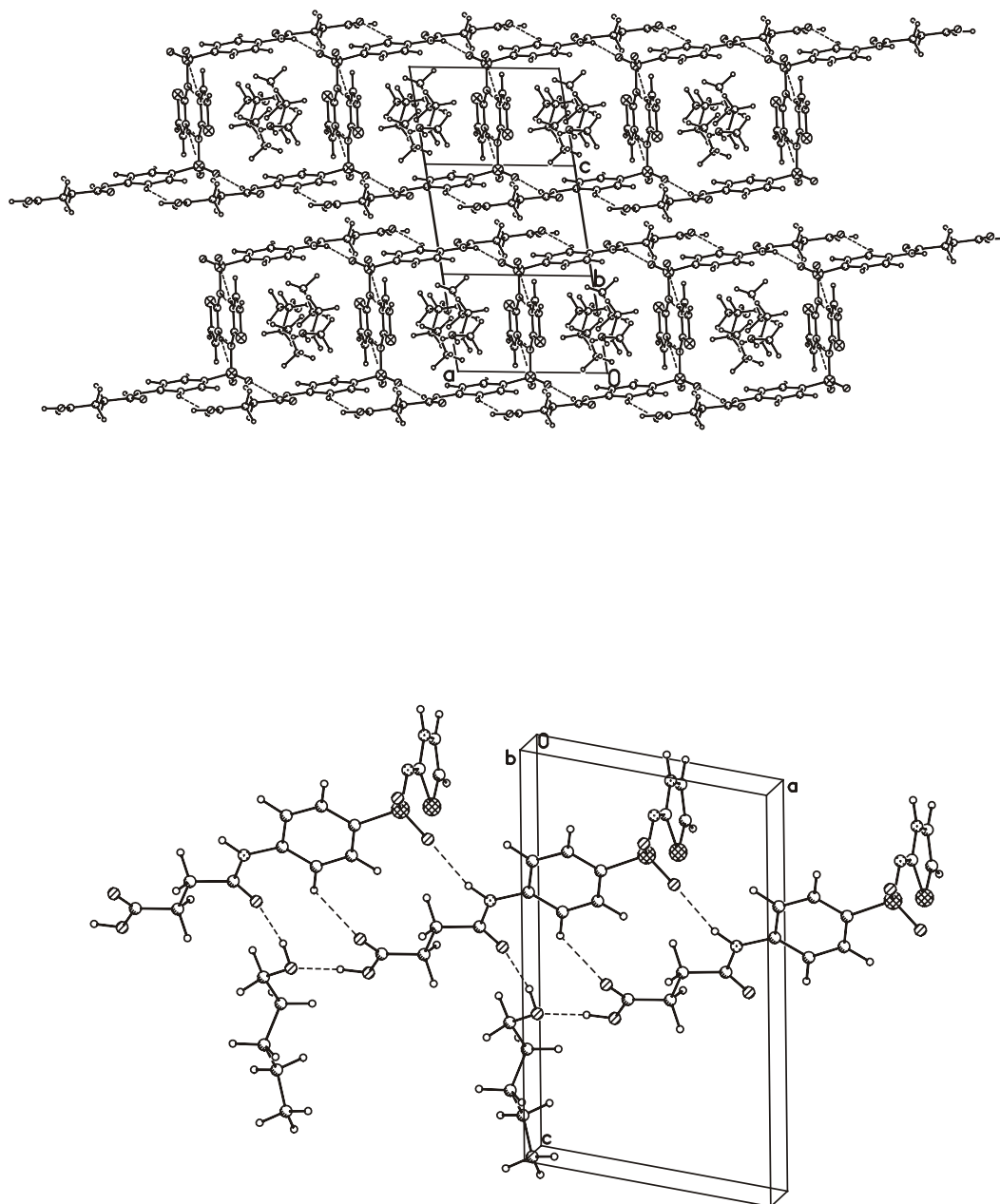


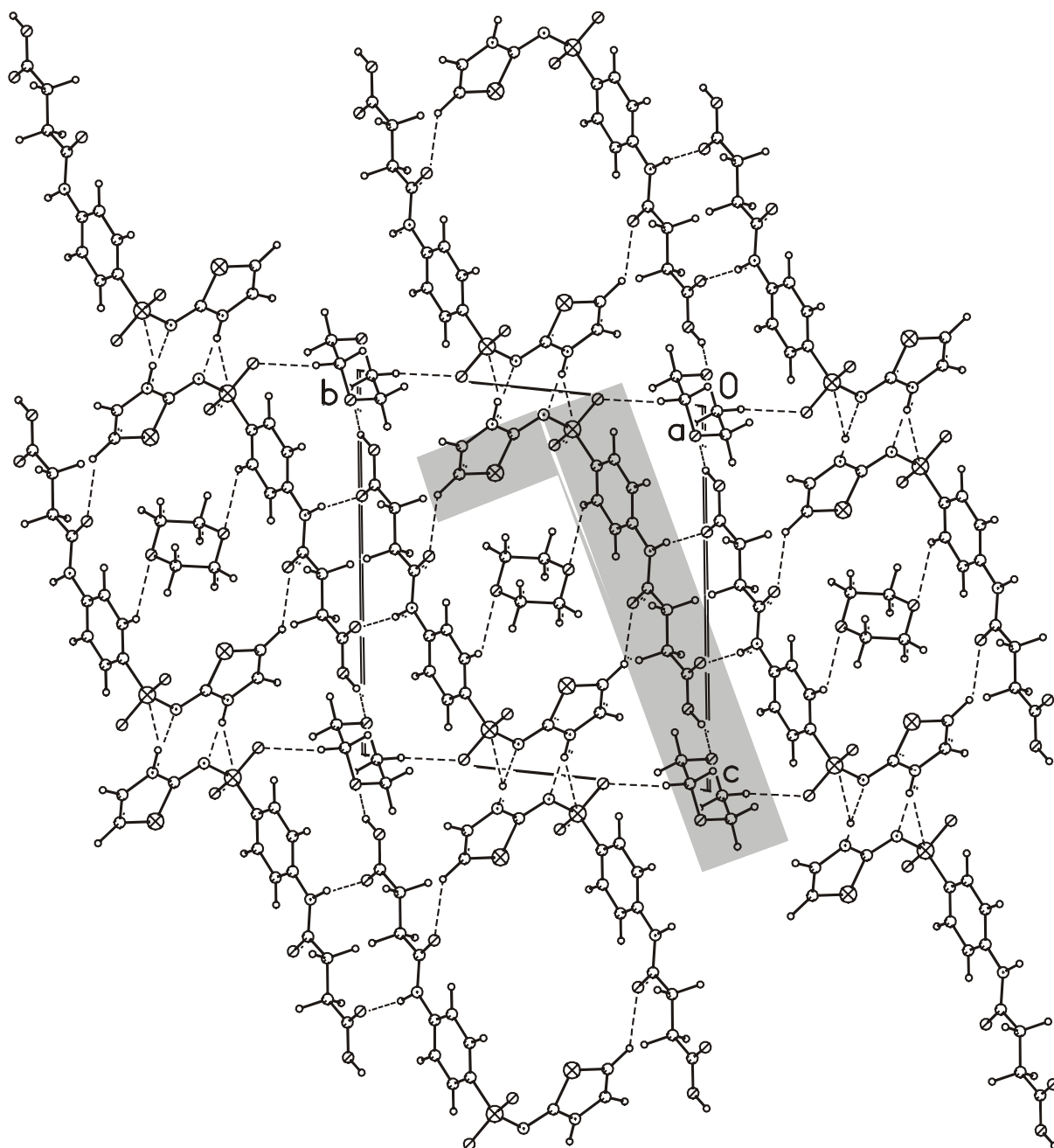
Abbildung 6-5: Kristallpackung des Butanol-Solvats

## Succinylsulfathiazol Pentanol-Solvat



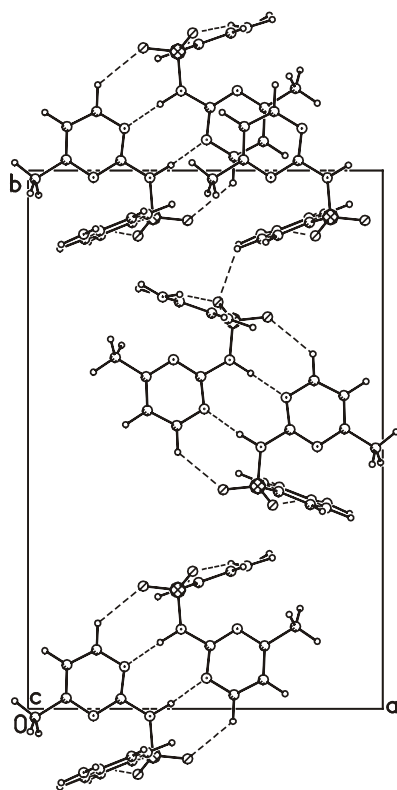
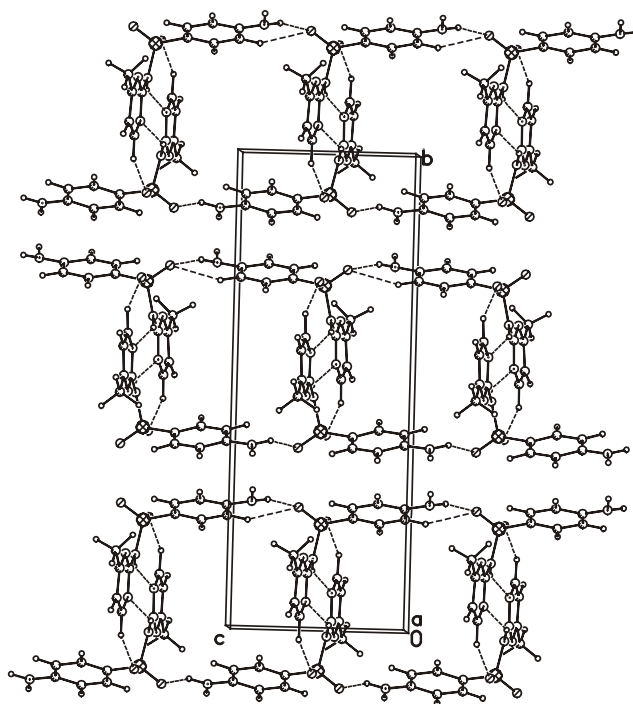
**Abbildung 6-6:** oben: Blick entlang der [001]-Achse; unten: Blick entlang der [010]-Achse

## Succinylsulfathiazol Dioxan-Solvat



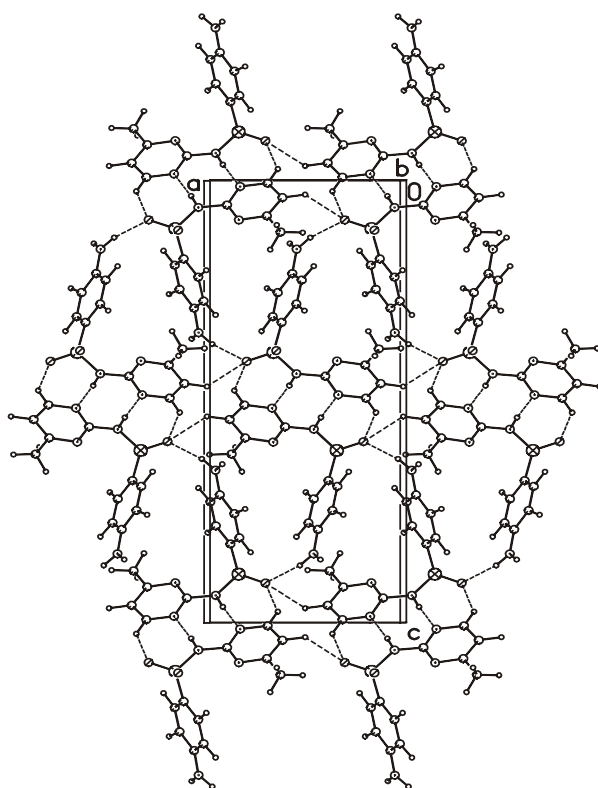
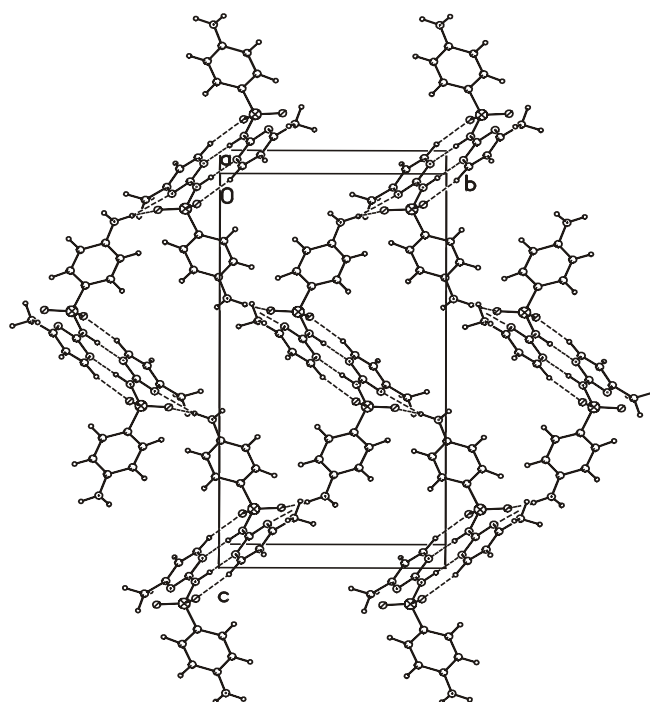
**Abbildung 6-7:** Blick entlang der [100]-Achse, die Dioxanmoleküle befinden sich in den Hohlräumen der Kristallpackung. Das Dioxan auf dem zentralen Inversionszentrum ist nur mit schwachen Wechselwirkungen am Kristallaufbau beteiligt.

## Sulfamerazin Modifikation I



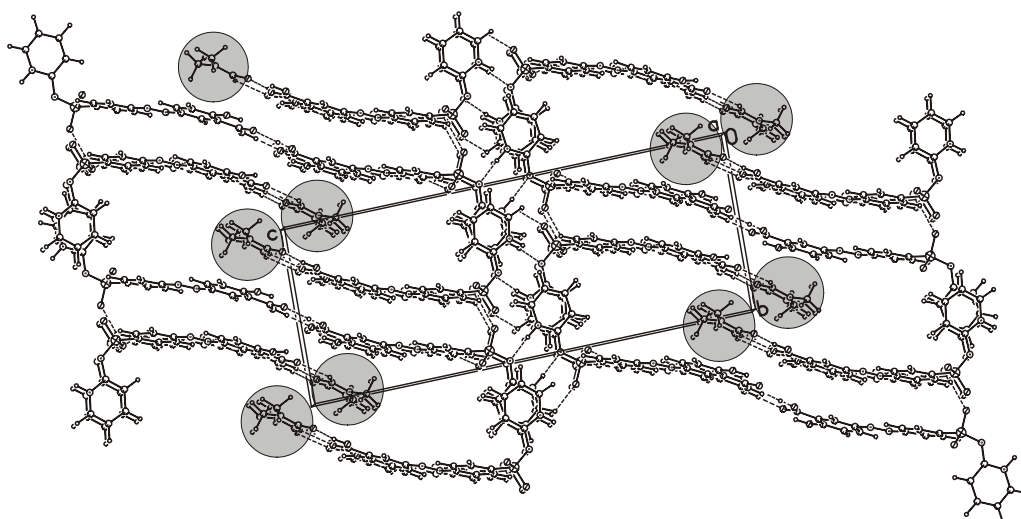
**Abbildung 6-8:** oben: Blick entlang der  $[010]$ -Achse, unten: Blick entlang der  $[001]$ -Achse. Die Dimere liegen nicht auf den Inversionszentren.

## Sulfamerazin Modifikation II



**Abbildung 6-9:** oben: Blick entlang der  $[100]$ -Achse;  
unten: Blick entlang der  $[010]$ -Achse

## Sulfasalazin DMF-Solvat



**Abbildung 6-10:** Blick entlang der [100]-Achse, nur die B-Moleküle bilden Kontakte zu den DMF-Molekülen aus. Die nicht geordneten  $\text{H}_2\text{O}$ -Moleküle befinden sich in den Hohlräumen.



## 6.3 Verwendete Geräte

### 6.3.1 Siemens Smart

Strahlung:	Mo K $\alpha$ , Graphit-Monochromator, 0,71073 Å
Diffraktometer:	Siemens SMART CCD Flächendetektor, Dreikreisplattform
Diffraktometer Steuerprogramm:	Siemens SMART V. 5.054
Diffraktormeter Meßmethode:	Hemisphärenscan in Omega mit 0.3° Schritten, vier Läufe mit jeweils 720, 436, 436, 720 Frames, phi = 0, 88, 180, 270
Detektor Abstand:	4.457 cm
Datenreduktionsprogramm:	Siemens SAINT Programm V. 5.10
Programm zur Absorptionskorrektur:	Siemens SADABS Programm, empirisch durch symmetrieäquivalente Reflexe

### 6.3.2 DSC (Differential Scanning Calorimetry)

DSC-Gerät:	DSC DP 910
Steuerrechner:	Du Pont 9900 Thermal Analyzer
Gerätekalibrierung:	Die Temperaturanzeige wurde über die Schmelzpunkte von Quecksilber (-38.07 °C) und Indium (156.96 °C) kalibriert.
Spülgas:	Stickstoff (20 ml/min)
Probenaufgabe:	Al-Probenkapseln
Probeneinwaage:	1.5 bis 10 mg
Waage:	Sartorius 708501

Die Kalibrierung wurde für sämtliche Messungen im Temperaturbereich zwischen - 80 °C und +250 °C verwendet.

### 6.3.3 Pulverdiffraktometrie

Diffraktometer	Siemens D 5000
Diffraktometer Steuerprogramm:	Diffac/AT mit $\theta/\theta$ -Goniometer (Siemens AG, Karlsruhe Deutschland)
Strahlung:	$\text{CuK}\alpha$ , 1,543 Å, Primär- und Sekundär-Monochromator
Leistung:	Beschleunigerspannung 40 kV, Röhrenstrom 35 mA
Aufnahmetechnik:	OED, Winkelbereich $7^\circ$ , Schrittweite $0.03^\circ/2\theta$ (Meßzeit zwischen 100 und 800 s).

### 6.3.4 Verwendete Programme

Cerius2:	Zur Berechnung der Packungsenergien. Für die Berechnung der Wasserstoffbrückenbindungsenergie wurden für die Wasserstoffbrücken ein intermolekularer Abstand von max. 3Å und ein Winkelbereich zwischen $120^\circ$ und $180^\circ$ gewählt.
Platon:	Zur Berechnung der intermolekularen Abstände und der Packungskoeffizienten.

---

#### 6.4 Berechnung des Schmelzpunktes der niedrigerschmelzenden Modifikation von Sulfamerazin

Basierend auf den Ergebnissen von Bruger und Ramberger<sup>[1]</sup> beschreiben Yu<sup>[54]</sup> und Marti<sup>[55]</sup> die Herleitung einer Funktion zur Ermittlung der thermodynamischen Umwandlungstemperatur ( $T_p$ ):



$$T_p = \frac{\Delta H_{f,2} - \Delta H_{f,1} + (C_{p,liq} - C_{p,l})(T_{f,1} - T_{f,2})}{\frac{\Delta H_{f,2}}{T_{f,2}} - \frac{\Delta H_{f,1}}{T_{f,1}} + (C_{p,liq} - C_{p,l}) \ln \left( \frac{T_{f,1}}{T_{f,2}} \right)}$$

Durch Umstellung der obigen Gleichung (ohne Berücksichtigung der Korrekturterme) ist es möglich, den Schmelzpunkt einer Modifikation zu berechnen. Für den Schmelzpunkt der niedrigerschmelzenden Modifikation  $T_{f,2}$  wurde folgende Funktion erhalten:

$$T_{f,2} = \frac{\Delta H_{f,2} \cdot T_{f,1} \cdot T_p}{T_{f,1} \cdot \Delta H_{f,2} + T_p \Delta H_{f,1} - T_{f,1} \cdot \Delta H_{f,1}}$$

Index 1: thermodynamische Daten der höherschmelzenden Modifikation

Index 2: thermodynamische Daten der niedrigerschmelzenden Modifikation

$(C_{p,liq} - C_{p,l})$ : Wärmekapazitätsdifferenz zwischen Schmelze und höherschmelzender Kristallform

Unter Berücksichtigung folgender thermodynamischen Daten aus den DSC-Messungen:

$$\Delta H_{f,1} = 41.6 \text{ kJ/Mol} \quad T_{f,1} = 509 \text{ K}^{[40]}$$

$$\Delta H_{f,2} = 43.0 \text{ kJ/Mol}$$

$$\Delta H_t = 1.4 \text{ kJ/Mol} \quad T_p = 423 \text{ K}$$

ergibt sich für die Modifikation II ein Schmelzpunkt von:

$$T_{f,2} = 232.6 \text{ °C.}$$

## 1 Literaturverzeichnis

- [1] A. Burger, R. Ramberger, *Mikrochimica Acta* (1979) 273.
- [2] H. J. Roth, F. H., *Pharmazeutische Chemie, Vol. III*, Georg Thieme verlag, Stuttgart, New York 1988.
- [3] L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum der Wissenschaften, Heidelberg 1990.
- [4] J. Bernstein, R. J. Davey, J.-O. Henck, *Angew. Chem. III* (1999) 3646.
- [5] M. Volmer, *Kinetik der Phasenbildung*, Steinkopff, Leipzig 1939.
- [6] M. J. Buerger, *Phase Transformations in Solids*, Wiley, New York 1951.
- [7] A. Burger, R. Ramberger, *Mikrochim. Acta II* (1979) 259.
- [8] A. Grunenberg, J.-O. Henck, *Int. J. Pharm.* 129 (1996) 147.
- [9] V. R. Thaladi, M. Nüsse, R. Boese, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 9227.
- [10] W. J. Moore, D. O. Hummel, *Physikalische Chemie*, Walter de Gruyter & Co, Berlin, New York 1986.
- [11] P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, VCH-Verlag, Weinheim 1988.
- [12] S. Laschat, *Chemie in unserer Zeit* 31 (1997) 87.
- [13] G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer 1994.
- [14] G. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond*, Oxford University Press, Oxford 1999.
- [15] R. Taylor, O. Kennard, *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 320.
- [16] G. Desiraju, *Angew. Chem.* 107 (1995) 2541.
- [17] G. Quinkert, E. Egert, C. Griesinger, *Aspekte der Organischen Chemie-Struktur*, Helv. Chim. Acta, Basel 1995.
- [18] W. C. McCrone, *Interscience* 2 (1965) 725.
- [19] S. Laschat, *Chemie in unserer Zeit* 31 (1997) 140.
- [20] K. H. Schriever, F. Schuh, *Enzyklopädie Naturwissenschaften und Technik*, Zweiburgen Verlag, Weinheim 1981.
- [21] K.-T. Wilke, J. Bohm, *Kristallzüchtung*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1988.
- [22] W. Borchardt-Ott, *Kristallographie*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1987.
- [23] R. Boese, *Chemie in unserer Zeit* 23 (1989) 77.
- [24] W. Massa, *Kristallstrukturbestimmung*, Teubner Verlag, Stuttgart 1996.
- [25] A. Burger, *Sci. Pharm.* 41 (1973) 290.

- [26] O. H. Lin, J. K. Guillory, *J. Pharm. Sci.* 59 (1970) 972.
- [27] M. Kuhnert-Brandstätter, A. Burger, *Pharm. Industrie* 34 (1972) 353.
- [28] H. Junginger, *Pharm. Industrie* 38 (1976) 724 .
- [29] P. M. Alléaume, J. Decap, *Acta Cryst.* 19 (1965) 934.
- [30] P. M. Alléaume, J. Decap, *Acta Cryst. B* 24 (1968) 214.
- [31] B. H. O'Connor, E. N. Maslen, *Acta Cryst.* 18 (1965) 363.
- [32] A. M. O'Connell, E. N. Maslen, *Acta Cryst.* 22 (1967) 134 .
- [33] M. Kuhnert-Brandstätter, *Mikrochim. Acta* (1969) 1297.
- [34] Q. Li, T. C. W. Mak, *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition Chemistry* 28 (1997) 151.
- [35] R. Thaimattam, D. S. Reddy, F. Xue, T. C. W. Mak, A. Nangia, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc., Perkin 2* (1998) 1783.
- [36] T. Steiner, *Acta Cryst. C* 54 (1998) 1121.
- [37] S. J. Das Gupta, *J. Ind. Soc.* 38 (1961) 417.
- [38] *Ullman's Encyclopädie der technischen Chemie, Vol. 3*, Urban & Schwarzenberg, München, Berlin 1965.
- [39] L. C. Leitch, B. E. Baker, L. Brickman, *Can. J. Res.* 23 (1945) 149.
- [40] M. R. Caira, R. Mohamed, *Acta Cryst. B* 48 (1992) 492.
- [41] F. Pandarese, L. Ungaretti, A. Coda, *Acta Cryst. B* 31 (1975) 2671.
- [42] F. Hamzaoui, F. Baert, G. Wojcik, *Acta Cryst. B* 52 (1996) 159.
- [43] M. C. Etter, Z. Urbanczyk-Lipkowska, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 8415.
- [44] A. Hantzsch, *Angew. Chem.* 20 (1907) 1889.
- [45] A. Hantzsch, *Chem. Ber.* 48 (1915) 797.
- [46] v. d. P. Sluis, A. L. Spek, *Acta Cryst. C* 46 (1990) 883.
- [47] A. Burger, U. J. Griebler, *Sci. Pharm.* 57 (1989) 293.
- [48] N. Rodier, A. Chauvet, J. Masse, *Acta Cryst. B* 34 (1978) 218.
- [49] A. Burger, A. W. Ratz, K.-F. Schulte, *Sci. Pharm.* 56 (1988) 5.
- [50] J.-O. Henck, *Dissertation*, Universität Innsbruck, (1995)
- [51] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie*, Hirzel-Verlag, Stuttgart 1991.
- [52] H. Bock, N. Nagel, P. Eller, *Z. Naturforsch.* 54b (1999) 501.
- [53] S. A. Bourne, M. R. Caira, *J. Pharm. Sci.* 83 (1993) 887.
- [54] L. Yu, *J. Pharm. Sci.* 84 (1995) 966.
- [55] E. Marti, *J. Therm. Anal.* 33 (1988) 37.

- [56] Handbook Cerius, MSI Inc..
- [57] A. Grunenberg, *Dissertation*, Universität Essen 1986.
- [58] Durig, J.R., Wang, A., Beshir, W., Little, T.S., *J. Raman Spec.* (1991) 22 683.
- [59] mündliche Überlieferung J. O. Henck, Fa. Bayer
- [60] A. Burger, *Pharmazie in unserer Zeit*, 11 6 (1982) 177
- [61] S.V. Kolutochin, E.E. Venlon, S.R. Wilson, *Angew. Chem.* (1995) 2873
- [62] A. Watanabe, *Naturwissenschaften* 8, (1941) 116
- [63] A.K. Basak, *Acta Cryst. C* 40, (1984), 1848.

## Lebenslauf

Wolfgang Schaap

geboren am 13.02.1964

1970 – 1974	Grundschule in Straelen
1974 - 1979	Hauptschule in Straelen
1979 - 1983	Handelsschule und Höhere Handelsschule ind Geldern
1983 - 1985	Ausbildung zum Kaufmannsgehilfen des Groß- und Außenhandels
1985	Tätigkeit in der Abteilung Rechnungswesen
1986 – 1987	Grundwehrdienst in Coesfeld
1987	Tätigkeit in der Abteilung Rechnungswesen
1987 - 1995	Studium der Chemie an der Universität GH Essen
1995	Anfertigung der Diplomarbeit am Institut für Umweltanalytik und Angewandte Geochemie Thema: „Parameterstudien am HHPN-ICP-MS- System“
1996 - 2001	Promotion unter Anleitung von Prof. R. Boese in der Abteilung für Strukturchemie am Institut für Anorganische Chemie Thema der Arbeit: Polymorphieuntersuchungen ausgewählter Sulfonamide
1997	Praktikum von sieben Monaten in der Röntgenstrukturabteilung der Firma Hoffmann-La Roche in Basel (Schweiz)
2001	Anstellung am Institut für Anorganische Chemie an der Karl-Franzens-Universität in Graz (Österreich)